



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 108026045 B

(45) 授权公告日 2021.04.27

---

(21) 申请号 201680036585.X  
(22) 申请日 2016.05.13  
(65) 同一申请的已公布的文献号  
    申请公布号 CN 108026045 A  
(43) 申请公布日 2018.05.11  
(30) 优先权数据  
    2448/CHE/2015 2015.05.15 IN  
(85) PCT国际申请进入国家阶段日  
    2017.12.21  
(86) PCT国际申请的申请数据  
    PCT/IB2016/052773 2016.05.13  
(87) PCT国际申请的公布数据  
    W02016/185342 EN 2016.11.24  
(73) 专利权人 奥瑞基尼探索技术有限公司  
    地址 印度卡纳塔克邦  
(72) 发明人 拉维·科特劳巴塞阿乌伊娜玛诺达  
    凯坦·潘迪特  
(74) 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任  
    公司 11021  
    代理人 吴小明  
(51) Int.Cl.  
    C07D 215/36 (2006.01)  
(56) 对比文件  
    W0 2013/029338 A1, 2013.03.07  
    W0 2015/083130 A1, 2015.06.11  
    W0 2015/116904 A1, 2015.08.06  
    W0 2014/125426 A1, 2014.08.21  
    金翔宇..孤儿受体ROR $\gamma$ 的配体小分子的发  
    现.《中国优秀硕士学位论文全文数据库·医药  
    卫生科技辑》.2014,(第10期),E065-77.  
    审查员 徐永幸

---

权利要求书16页 说明书128页

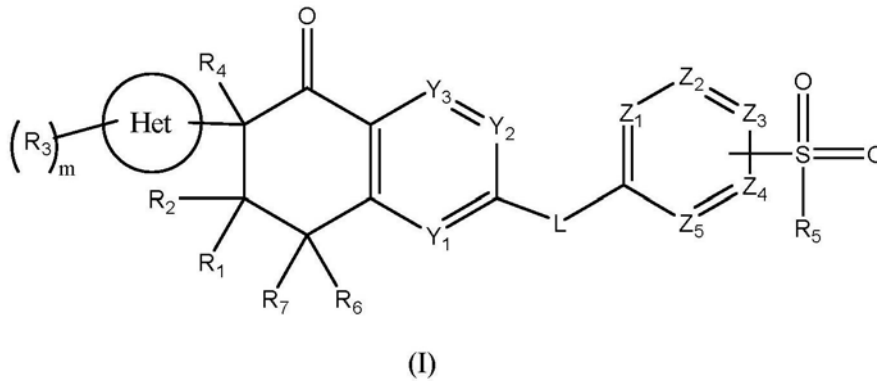
(54) 发明名称

用作ROR $\gamma$ 调节剂的经过取代的四氢喹啉酮  
化合物

(57) 摘要

本发明提供了经过取代的四氢喹啉酮和相  
关的式(I)化合物,它们在治疗方面可用作视黄  
酸受体相关孤儿受体(ROR)的调节剂,尤其是ROR  
 $\gamma$ 调节剂。这些化合物可用于治疗和预防疾病  
和/或病症,特别是ROR $\gamma$ 受体介导的疾病和/或  
病症。本发明还说明了如何制备包含至少一种经  
过取代的四氢喹啉酮或相关的式(I)化合物及其  
可药用载体、稀释剂或赋形剂的化合物和药物制  
剂。

1. 一种式 (I) 的化合物:



或其可药用盐或立体异构体;

其中,

环Het是3-15个成员的杂环基,其中环Het为吡啶基、哒嗪基、哒嗪酮、嘧啶基、吡嗪基、吡唑基、咪唑并吡嗪基、咪唑并吡啶基、吡咯并吡嗪基、噁吩基、苯并间二氧杂环戊烯基、苯并咪唑基、咪唑基、咪唑并哒嗪基或四氢异喹啉酮基;

$Y_1$ 、 $Y_2$ 和 $Y_3$ 各自独立为 $CR_a$ 或N,其中 $Y_1$ 、 $Y_2$ 和 $Y_3$ 中的0-2个是N;

$Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $Z_3$ 、 $Z_4$ 和 $Z_5$ 各自独立为 $CR_a$ 或N,其中 $Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $Z_3$ 、 $Z_4$ 和 $Z_5$ 中的0-3个是N;

L是 $^*NR_b-C(O)-(CR_bR_c)_n-$ 或 $^*C(O)-NR_b-(CR_bR_c)_n-$ ,其中标有\*的基团与包含 $Y_1$ 、 $Y_2$ 和 $Y_3$ 的环相连;

$R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_6$ 和 $R_7$ 各自独立为氢、卤素或 $(C_1-C_6)$ 烷基;

$R_3$ 在每次出现时独立为羟基、卤素、 $(C_1-C_6)$ 烷基、 $(C_1-C_6)$ 烷氧基或卤 $(C_1-C_6)$ 烷基;

$R_4$ 是氢、 $(C_1-C_6)$ 烷基或 $(C_1-C_6)$ 烷氧基;

$R_5$ 是 $(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(CH_2)_nNR_bR_c$ 或羟 $(C_1-C_6)$ 烷基;

$R_a$ 是氢、 $(C_1-C_6)$ 烷基、 $(C_1-C_6)$ 烷氧基、卤素、 $(C_3-C_{10})$ 环烷基或 $(C_6-C_{14})$ 芳基;

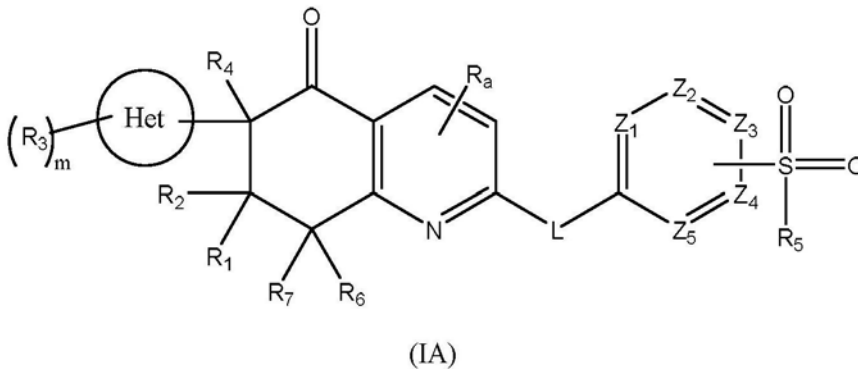
$R_b$ 和 $R_c$ 各自独立为氢或 $(C_1-C_6)$ 烷基;

或者,同一个原子上的 $R_b$ 和 $R_c$ 共同组成一个环;

$m$ 是0到3;以及

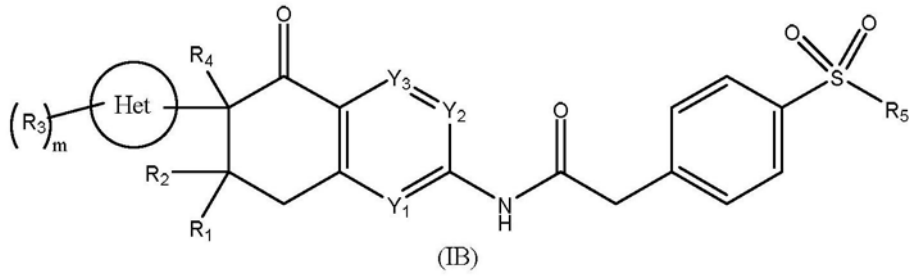
$n$ 是1。

2. 根据权利要求1所述的化合物,其是式 (IA) 的化合物:



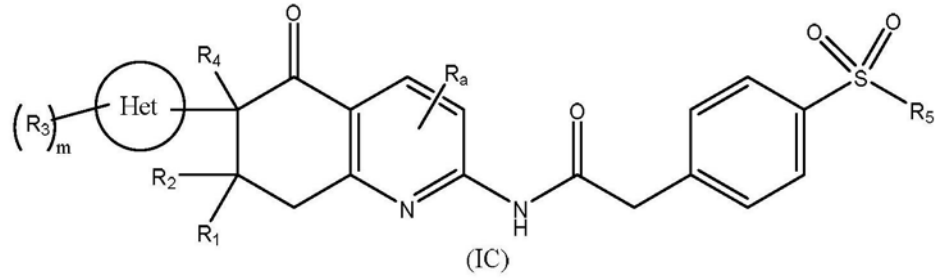
或其可药用盐或立体异构体。

3. 根据权利要求1所述的化合物,其是式 (IB) 的化合物:



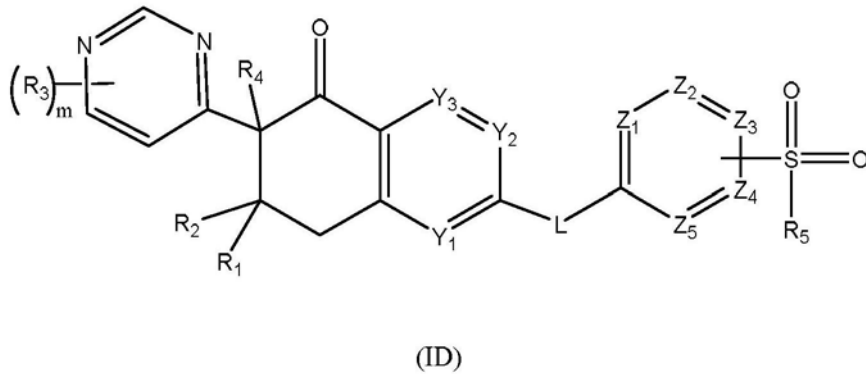
或其可药用盐或立体异构体。

4. 根据权利要求1所述的化合物,其是式(IC)的化合物:



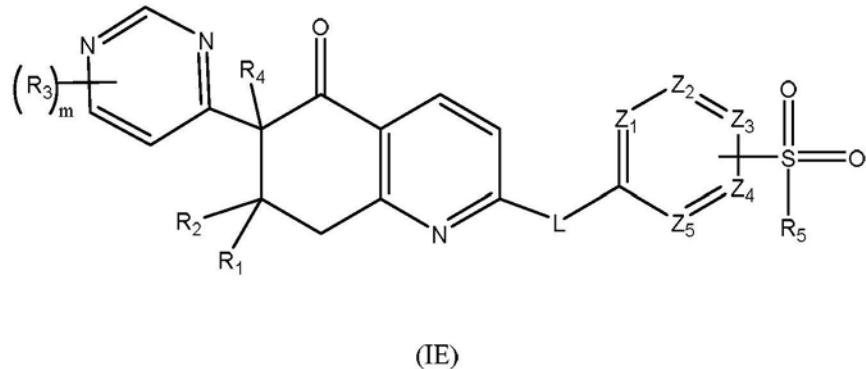
或其可药用盐或立体异构体。

5. 根据权利要求1所述的化合物,其是式(ID)的化合物:



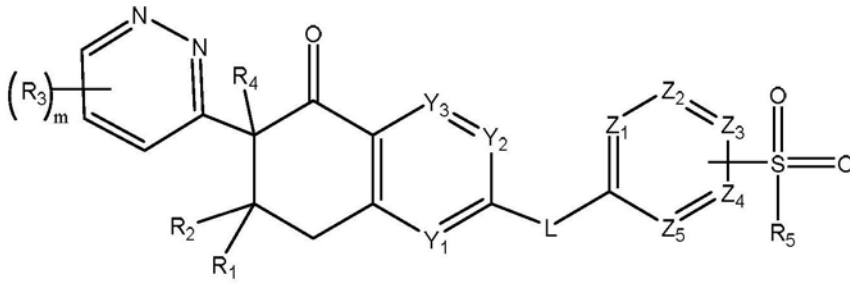
或其可药用盐或立体异构体。

6. 根据权利要求1所述的化合物,其是式(IE)的化合物:



或其可药用盐或立体异构体。

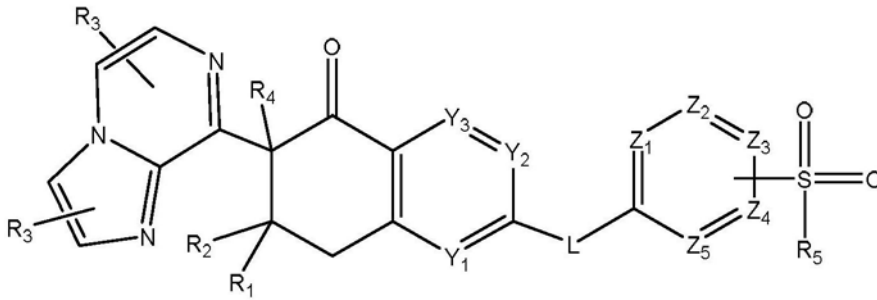
7. 根据权利要求1所述的化合物,其是式(IF)的化合物:



(IF)

或其可药用盐或立体异构体。

8. 根据权利要求1所述的化合物,其是式 (IG) 的化合物:

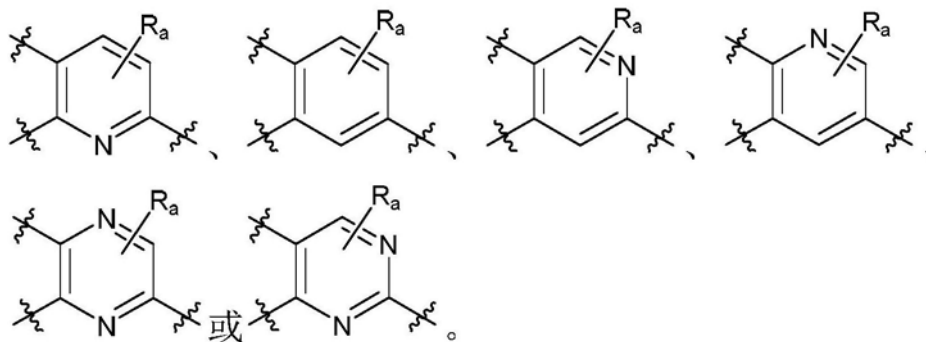
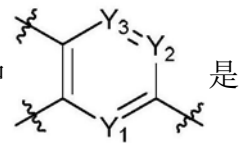


(IG)

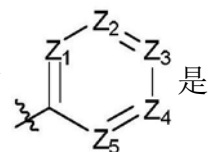
或其可药用盐或立体异构体。

9. 根据权利要求1所述的化合物或其可药用盐或立体异构体,其中环Het是吡啶基、哒嗪基、哒嗪酮、嘧啶基、吡嗪基、吡唑基、咪唑并吡嗪基、咪唑并吡啶基、咪唑基、咪唑并哒嗪基或四氢异喹啉酮基。

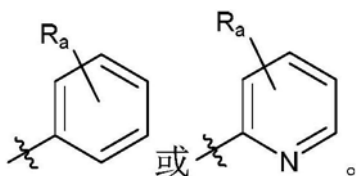
10. 根据权利要求1所述的化合物或其可药用盐或立体异构体,其中



11. 根据权利要求1所述的化合物或其可药用盐或立体异构体,其中







12. 根据权利要求1所述的化合物或其可药用盐或立体异构体,其中L是\*-N<sub>2</sub>COCH<sub>2</sub>-或\*-CONHCH<sub>2</sub>-,其中标有\*的基团与包含Y<sub>1</sub>、Y<sub>2</sub>和Y<sub>3</sub>的环相连。

13. 根据权利要求1所述的化合物或其可药用盐或立体异构体,其中R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>6</sub>和R<sub>7</sub>各自为氢,R<sub>4</sub>是(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基。

14. 根据权利要求1所述的化合物或其可药用盐或立体异构体,其中R<sub>5</sub>是(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基。

15. 根据权利要求1所述的化合物或其可药用盐或立体异构体,其中R<sub>a</sub>是氢或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基。

16. 一种选自下组的化合物:

化合物编号	IUPAC 名称
1	N-(4,6-二甲基-5-氧代-6-(吡啶-2-基)-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙酰胺;
2	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(6-甲氧基吡啶-3-基)-6-甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
3	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-甲基-5-氧代-6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
4	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(5-甲氧基吡啶-2-基)-7,7-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
5	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(4-甲氧基吡啶-2-基)-6-甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
6	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-6-甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
7	N-(6-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)-6-甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙酰胺;
8	N-(6-甲基-5-氧代-6-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-2-(4-(甲基磺酰基)苯基)乙酰胺;
9	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-甲基-6-(2-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
10	N-(6-(5-氯吡啶-2-基)-6-甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-2-(4-(甲基磺酰基)苯基)乙酰胺;

11	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-3,6-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
12	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(6-甲氧基哒嗪-3-基)-6-甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
13	N-(6-(咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-6-甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-2-(4-(甲基磺酰基)苯基)乙酰胺;
14	N-(6-乙基-6-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙酰胺;
15	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-甲基-5-氧代-6-(吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-基)-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
16	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-甲基-6-(6-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
17	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4,6-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
18	N-(4,6-二甲基-5-氧代-6-(吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙酰胺;
19	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(6-甲氧基吡啶-2-基)-4,6-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
20	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(5-甲氧基吡啶-2-基)-4,6-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
21	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(4-甲氧基嘧啶-2-基)-4,6-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
22	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(4-甲氧基吡啶-2-基)-4,6-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
23	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(3-氟吡啶-2-基)-4,6-二甲基-5-氧

	代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
24	N-(6-(5-氯-3-甲氧基吡啶-2-基)-4,6-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙酰胺;
25	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-4,6-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
26	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-4,6-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
27	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(5-甲氧基吡嗪-2-基)-4,6-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
28	N-(6-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)-4,6-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙酰胺;
29	N-(6-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-4,6-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙酰胺;
30	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(2-甲氧基嘧啶-4-基)-4,6-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
31	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(6-甲氧基哒嗪-3-基)-4,6-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
32	N-(4,6-二甲基-5-氧代-6-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-2-(4-(甲基磺酰基)苯基)乙酰胺;
33	N-(6-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-4,6-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-2-(4-(甲基磺酰基)苯基)乙酰胺;
34	N-(4,6-二甲基-6-(6-甲基哒嗪-3-基)-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙酰胺;
35	N-(6-(6-甲氧基哒嗪-3-基)-4,6-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-2-(4-(甲基磺酰基)苯基)乙酰胺;

36	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(4-羟基嘧啶-2-基)-4,6-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
37	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(2-羟基吡啶-4-基)-4,6-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
38	N-(6-(5-氯-3-羟基吡啶-2-基)-4,6-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙酰胺;
39	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(6-羟基吡啶-2-基)-4,6-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
40	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(6-羟基吡啶-3-基)-6-甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
41	N-(6-(6-乙基吡嗪-3-基)-6-甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙酰胺;
42	N-(6-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-4,6-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙酰胺;
43	N-(4,6-二甲基-6-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙酰胺;
44	N-(4,6-二甲基-6-(2-甲基-1-氧代-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙酰胺;
45	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-甲基-6-(5-甲基噻吩-2-基)-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
46	N-(6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-6-甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙酰胺;
47	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-甲基-5-氧代-6-(1H-吡唑-1-基)-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
48	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-6,8-二

	甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
49	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-甲基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
50	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(2-异丙基嘧啶-4-基)-6-甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
51	N-(6-(2,6-二甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-6-甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙酰胺;
52	N-(4,6-二甲基-6-(2-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙酰胺;
53	N-(4,6-二甲基-5-氧代-6-(6-(三氟甲基)哒嗪-3-基)-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙酰胺;
54	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-7-甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
55	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-甲基-5-氧代-6-(6-(三氟甲基)哒嗪-3-基)-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
56	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(5-甲氧基嘧啶-2-基)-6-甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
57	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(6-异丙氧基哒嗪-3-基)-6-甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
58	2-(4-(乙基磺酰基)-2-氟苯基)-N-(6-甲基-6-(2-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
59	N-(6-甲基-6-(2-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-2-(4-(甲基磺酰基)苯基)乙酰胺;
60	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(5-异丙基吡嗪-2-基)-6-甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;

61	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(5-甲氧基嘧啶-2-基)-4,6-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
62	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(6-异丙基哒嗪-3-基)-6-甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
63	N-(6-(6-乙基哒嗪-3-基)-4,6-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙酰胺;
64	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(2-甲氧基-6-甲基嘧啶-4-基)-6-甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
65	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(6-甲氧基-2-甲基嘧啶-4-基)-6-甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
66	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(3-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-6-甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
67	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-甲基-6-(2-甲基-6-(三氟甲基)-嘧啶-4-基)-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
68	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-甲基-6-(5-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
69	N-(6-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)-7,7-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙酰胺;
70	N-(4,6-二甲基-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙酰胺;
71	N-(6-(3-环丙基咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-6-甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙酰胺;
72	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-甲基-5-氧代-6-(2-(三氟甲基)-咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
73	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(5-甲氧基哒嗪-3-基)-4,6-二甲基

	-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
74	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-甲基-5-氧代-6-(3-(三氟甲基)-咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
75	N-(4,6-二甲基-6-(2-甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙酰胺;
76	N-(6-(5-环丙基-6-甲氧基吡嗪-3-基)-4,6-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙酰胺;
77	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)-4,6-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
78	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-甲基-6-(6-甲基-2-(三氟甲基)-嘧啶-4-基)-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
79	N-(6-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)-6-甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-2-(5-(乙基磺酰基)吡啶-2-基)乙酰胺;
80	2-(5-(乙基磺酰基)吡啶-2-基)-N-(6-(6-甲氧基吡嗪-3-基)-4,6-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
81	N-(6-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)-6,7-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙酰胺;
82	N-(6-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)-7-甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙酰胺;
84	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(2-羟基吡啶-3-基)-4,6-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
85	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(3-羟基吡啶-2-基)-4,6-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
86	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(2-羟基-4-甲基吡啶-3-基)-4,6-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;

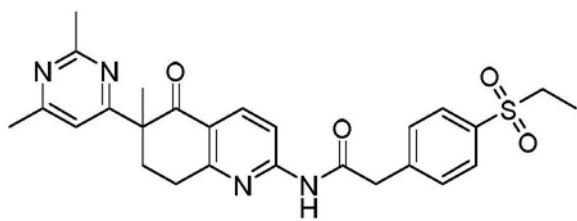


87	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(3-羟基吡啶-2-基)-7,7-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
88	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(5-羟基吡啶-2-基)-4,6-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
89	N-(6-(3-羟基吡啶-2-基)-4,6-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-2-(4-(甲基磺酰基)苯基)乙酰胺;
90	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(5-羟基吡啶-2-基)-7,7-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
91	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(3-羟基吡啶-2-基)-7-甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
92	N-(6-(5-氯咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-6-甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙酰胺;
93	N-(6-(6-氯哒嗪-3-基)-6-甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙酰胺;
94	3-(2-(2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙酰胺基)-4,6-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-6-基)-6-甲氧基哒嗪 1-氧化物;
95	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(6-甲氧基-4-甲基哒嗪-3-基)-4,6-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
96	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(6-甲氧基-5-甲基哒嗪-3-基)-4,6-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
97	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(3-氟咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-6-甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
98	N-(6-(6-(二甲基氨基)哒嗪-3-基)-4,6-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙酰胺;
99	6-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)-N-(4-(乙基磺酰基)苯基)-6-甲基-5-氧

	代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-甲酰胺；
100	N-(6-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)-6-甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苄基)乙酰胺；
131	N-(6-(6-乙基-2-甲基嘧啶-4-基)-6-甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苄基)乙酰胺；
132	N-(6-(2-乙基-6-甲基嘧啶-4-基)-6-甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苄基)乙酰胺；
133	N-(6-(2,6-二乙基嘧啶-4-基)-6-甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苄基)乙酰胺；
135	2-(4-(乙基磺酰基)苄基)-N-(6-(2-甲氧基-6-甲基嘧啶-4-基)-4,6-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺；
136	N-(7-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)-7-甲基-8-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-3-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苄基)乙酰胺；
137	N-(6-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)-6-甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苄基)乙酰胺；
138	N-(6-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)-6-甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苄基)乙酰胺；
139	2-(4-(乙基磺酰基)苄基)-N-(6-甲基-6-(2-甲基-6-(三氟甲氧基)-嘧啶-4-基)-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺；
140	6-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)-N-(4-(乙基磺酰基)苄基)-7-异丙基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-甲酰胺；
141	6-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)-N-(4-(乙基磺酰基)苄基)-8-异丙基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-甲酰胺； 以及
142	6-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)-N-(4-(乙基磺酰基)苄基)-7-异丙基-6-甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-甲酰胺；

或其可药用盐或立体异构体。

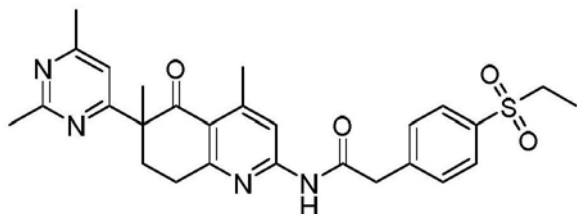
17. 下式化合物：



(化合物-7)

或其药用盐或立体异构体。

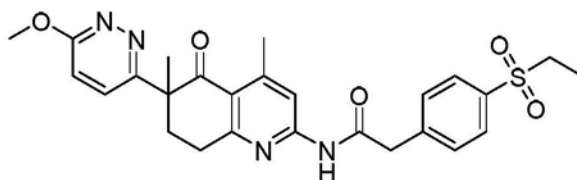
18. 下式化合物：



(化合物-28)

或其药用盐或立体异构体。

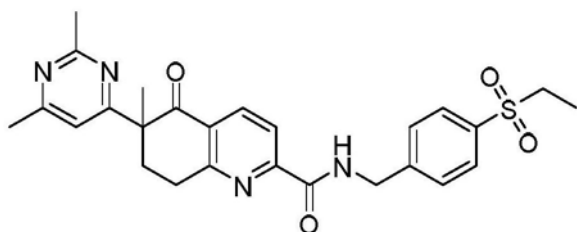
19. 下式化合物：



(化合物-31)

或其药用盐或立体异构体。

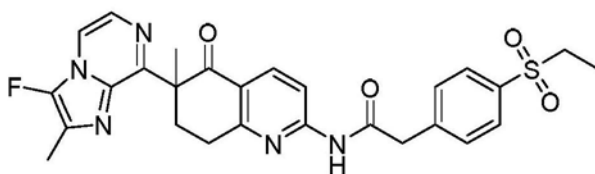
20. 下式化合物：



(化合物-99)

或其药用盐或立体异构体。

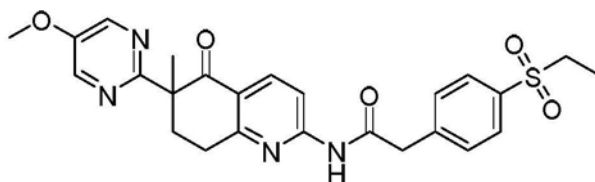
21. 下式化合物：



(化合物-66)

或其药用盐或立体异构体。

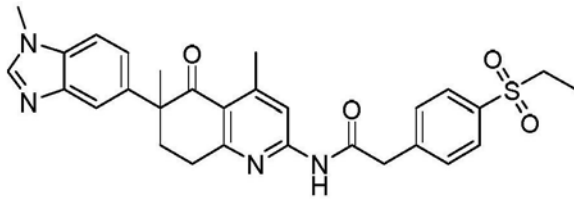
22. 下式化合物：



(化合物-56)

或其药用盐或立体异构体。

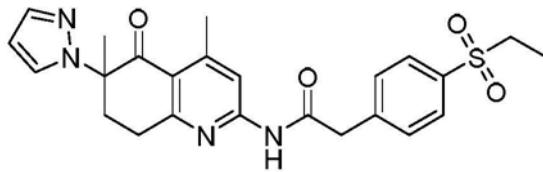
23. 下式化合物：



(化合物-43)

或其药用盐或立体异构体。

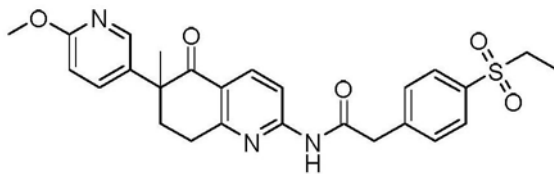
24. 下式化合物：



(化合物-47)

或其药用盐或立体异构体。

25. 下式化合物：



(化合物-2)

或其药用盐或立体异构体。

26. 一种药物组合物, 包含根据权利要求1至25中的任何一项所述的化合物或其可药用盐或立体异构体, 以及至少一种可药用载体或赋形剂。

27. 根据权利要求1至25中的任何一项所述的化合物用于制造治疗免疫性病征或炎症性病征的药物的应用。

28. 根据权利要求1至25中的任何一项所述的化合物用于制造一种在受试者中调节ROR $\gamma$ 功能的药物的应用。

29. 根据权利要求1至25中的任何一项所述的化合物用于制造一种在受试者中治疗ROR $\gamma$ 介导的病征或疾病的药物的应用。

30. 根据权利要求29所述的应用, 其中ROR $\gamma$ 介导的病征或疾病是免疫性病征或炎症性疾病。

31. 根据权利要求30所述的应用, 其中所述疾病或病征是类风湿性关节炎、银屑病、慢性移植物抗宿主病、急性移植物抗宿主病、克罗恩病、炎性肠病、多发性硬化症、系统性红斑狼疮、乳糜泻、特发性血栓性血小板减少性紫癜、重症肌无力、舍格伦综合征、哮喘、表皮增生、硬皮病或溃疡性结肠炎。

32. 根据权利要求30所述的应用, 其中所述疾病或病征是软骨炎、骨退化、关节炎、青少年关节炎、青少年类风湿性关节炎、少关节青少年类风湿性关节炎、多关节青少年类风湿性关节炎、全身性青少年类风湿性关节炎、青少年强直性脊柱炎、青少年肠病性关节炎、青少年反应性关节炎、青少年莱特尔综合征、SEA综合征、青少年皮炎、青少年银屑病关节炎、青少年硬皮症、青少年系统性红斑狼疮、青少年血管炎、少关节类风湿性关节炎、多关节类

风湿性关节炎、全身性类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、肠病性关节炎、反应性关节炎、莱特尔综合征、皮炎、银屑病关节炎、血管炎、脊髓炎、多发性肌炎、骨关节炎、结节性多动脉炎、韦格纳氏肉芽肿、动脉炎、风湿性多肌痛、肉样瘤病、硬化症、原发性胆管硬化、硬化性胆管炎、皮炎、特应性皮炎、动脉粥样硬化、斯蒂尔病、慢性阻塞性肺病、吉兰-巴雷综合征、1型糖尿病、格雷夫斯病、阿狄森氏病、雷诺氏现象、自身免疫性肝炎、银屑病表皮增生、斑块状银屑病、点滴状银屑病、皮褶性银屑病、脓疱型银屑病、红皮病型银屑病或与致病性淋巴细胞的活性有关或因之导致的免疫性病症。

33. 根据权利要求1至25中的任何一项所述的化合物用于制造一种在有需要的受试者中减少Th17细胞的IL-17和其他效应细胞因子的量的药物的应用。

## 用作ROR $\gamma$ 调节剂的经过取代的四氢喹啉酮化合物

[0001] 本申请要求2015年5月15日提交的印度临时专利申请(申请号:2448/CHE/2015)的权益,其说明通过整体引用并入本文。

### 发明领域

[0002] 本发明涉及用于治疗与视黄酸受体相关孤儿受体(RORs)有关的疾病和/或病症的化合物,尤其是调节ROR  $\gamma$  功能的化合物。本发明还提供了包含本发明化合物的可药用组合物和使用所述组合物治疗与ROR  $\gamma$  有关的疾病和/或病症的方法。

### [0003] 发明背景

[0004] 视黄酸相关孤儿受体(RORs)是属于类固醇激素核受体超家族的转录因子(Jetten与Joo,《发育生物学进展》(Adv.Dev.Biol.)16:313-355,2006)。有几种核受体仍被称为孤儿受体,因为对于这些受体的配体识别仍然难以实现或存在争议。ROR家族由三个成员组成,即ROR $\alpha$ 、ROR $\beta$ 和ROR  $\gamma$ ,每个成员由单独的基因(分别为RORA、RORB和RORC)编码。RORs包含由大多数核受体共有的四个主要结构域:N末端A/B结构域、DNA结合结构域、铰链结构域和配体结合结构域。每个ROR基因产生几种异形体,其区别仅在于它们的N末端A/B结构域。ROR  $\gamma$  的两种异形体已得到鉴定:ROR  $\gamma$  1和ROR  $\gamma$  t(也被称为ROR  $\gamma$  2)。ROR  $\gamma$  是一个用来描述ROR  $\gamma$  1和/或ROR  $\gamma$  t的术语。经抗原呈递细胞活化后,初始T辅助细胞会进行克隆扩增,并最终分化为细胞因子分泌效应T细胞,如Th1和Th2亚型。第三种不同的效应细胞亚群已得到鉴定,在粘膜表面提供对于细菌和真菌的免疫力时其发挥了关键作用(Kastelein等,《免疫学年鉴》(Ann.Rev.Immunol.)25:221-242,2007)。这种效应T辅助细胞亚群可以根据其产生大量IL-17A/F、IL-21和IL-22的能力进行区分,它们被称为Th17(Miossec等,《新英格兰医学杂志》(New Eng.J.Med.)361:888-898,2009)。

[0005] ROR  $\gamma$  1在包括胸腺、肌肉、肾、肝在内的多种组织中表达,而ROR  $\gamma$  t只在免疫系统的细胞内表达。ROR  $\gamma$  t在Th17细胞内高水平表达(He等,《免疫》(Immunity)9:797-806,1998)。研究表明,Th17细胞是组织特异性自身免疫病的发炎过程的重要驱动因素之一(Steinman,《实验医学杂志》(J.Exp.Med.)205:1517-1522,2008;Leung等,《细胞与分子免疫学》(Cell.Mol.Immunol.)7:182-189,2010)。有证据表明,Th17细胞在疾病过程中被活化,负责募集其他炎性细胞类型,尤其是嗜中性粒细胞,从而在靶组织内介导病症(Korn等,《免疫学年鉴》(Ann.Rev.Immunol.)27:485-517,2009)。此外,Th17细胞或其产物被证明与包括多发性硬化症、类风湿性关节炎、银屑病、克罗恩病、哮喘在内的多种人类炎症和自身免疫病的症状有关(Jetten,《核受体信号转导》(Nucl.Recept.Signal.)7:e003,2009;Manel等,《自然-免疫学》(Nat.Immunol.)9:641-649,2008)。

[0006] 经证明,ROR  $\gamma$  t在非Th17淋巴细胞中发挥着关键作用。在这些研究中,ROR  $\gamma$  t在表达Thy1、SCA-1和IL-23R蛋白的先天淋巴细胞中表现出非常重要的作用。ROR  $\gamma$  在依赖于这些先天淋巴细胞的小鼠结肠炎模型中的基因破坏防止了结肠炎的发展(Buonocore等,《自然》(Nature)464:1371-1375,2010)。此外,ROR  $\gamma$  t被证明在肥大细胞等其他非Th17细胞中起着重要作用(Hueber等,《免疫学杂志》(J.Immunol.)184:3336-3340,2010)。最后,对于淋

巴组织诱导细胞、NK T细胞、NK细胞 (Eberl等,《自然-免疫学》(Nat. Immunol.) 5:64-73, 2004) 和  $\gamma$ - $\delta$ T细胞 (Sutton等,《自然-免疫学》31:331-341, 2009; Louten等,《过敏与临床免疫学杂志》(J Allergy Clin. Immunol.) 123:1004-1011, 2009), 已经报告了Th17型细胞因子的ROR $\gamma$ t表达和分泌, 这表明了ROR $\gamma$ t在这些细胞亚型中的一个重要功能。

[0007] 根据产生IL-17的细胞(Th17或非Th17细胞)的作用, ROR $\gamma$ t已被鉴定为几种疾病的发病机制中的关键介体(Louten等,《过敏与临床免疫学杂志》(J Allergy Clin. Immunol.) 123:1004-1011, 2009; Annunziato等,《自然评论:风湿病学》(Nat. Rev. Rheumatol.) 5:325-331, 2009)。通过使用几种代表自身免疫病的疾病模型, 这得到了证实。ROR $\gamma$ 基因在小鼠中的基因切除防止了实验性自身免疫性脑脊髓炎(EAE)、结肠炎等实验性自身免疫疾病的发展(Ivanov等,《细胞》(Cell) 126:1121-33, 2006; Buonocore等,《自然》(Nature) 464:1371-1375, 2010)。

[0008] 作为Th17细胞和其他非Th17细胞中的关键介体, ROR $\gamma$ t的抑制预计会对自身免疫疾病(包括但不限于类风湿性关节炎、银屑病、多发性硬化症、炎性肠病、克罗恩病和哮喘)产生有益效果(Annunziato等,《自然评论:免疫学》(Nat. Rev. Immunol.) 5:325-331, 2009; Louten等,《过敏与临床免疫学杂志》(J Allergy Clin. Immunol.) (Cell. Mol. Immunol.) 123:1004-1011, 2009)。缺乏ROR $\gamma$ t的小鼠显示出非常少的Th17细胞。另外, ROR $\gamma$ t缺乏也导致了EAE的改善。抑制ROR $\gamma$ t也可能有益于其他疾病, 这些疾病的特征在于Th17细胞水平的提高和/或Th17标志细胞因子(例如IL-17、IL-22和IL-23)水平的升高。这些疾病的实例包括川崎病(Jia等,《临床与实验免疫学》(Clin. Exp. Immunol.) 162:131-137, 2010)和桥本氏甲状腺炎(Figueroa-Vega等,《临床内分泌与代谢杂志》(J Clin. Endocrinol. Metab.) 95:953-62, 2010)。

[0009] ROR $\gamma$ 反向激动剂SR2211是一种包含联苯化合物的细胞可渗透哌嗪, 它直接结合视黄酸受体相关孤儿受体 $\gamma$ (ROR $\gamma$ ), 可充当高度选择性的反向激动剂。据报告, 它可以阻断ROR $\gamma$ 的转录活性, 并抑制IL-17在EL-4小鼠淋巴瘤细胞系中的合成。SR2211对ROR $\alpha$ 和LXR $\alpha$ 的活性只表现出最小的影响, 这表明其功效仅取决于ROR $\gamma$ 的选择性抑制。

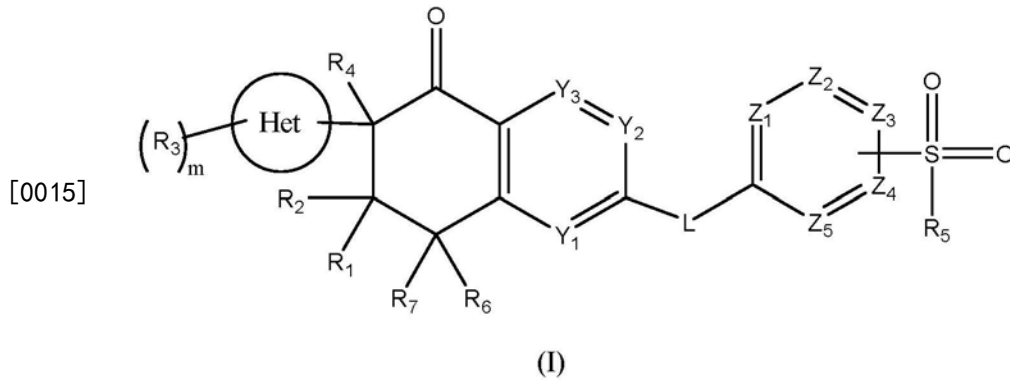
[0010] Th17细胞在癌症和人类疾病的小鼠模型中的性质和关联性是已知的(Zou等,《自然评论:免疫学》(Nature Reviews Immunology) 10, 248-256 (2010年4月))。有证据表明, 效应T细胞亚群还涉及肿瘤免疫学, 这样就提供了一种发现癌症治疗新靶点的方法。

[0011] 因此, 鉴于ROR $\gamma$ 在疾病的发病机制中所起的作用, 治疗过程需要使用调节ROR $\gamma$ 活性的化合物, 这些化合物可用于治疗ROR $\gamma$ 介导的疾病。本文公开了可用作ROR $\gamma$ 活性调节剂的经过取代的四氢喹啉酮与相关化合物。

[0012] 发明概述

[0013] 本文介绍了可用作ROR $\gamma$ 调节剂的经过取代的四氢喹啉酮与相关化合物和它们的药物组合物。

[0014] 在一方面, 本发明提供了式(I)的化合物:



[0016] 或其可药用盐或立体异构体；

[0017] 其中，

[0018] 环Het是杂环基；

[0019]  $Y_1$ 、 $Y_2$ 和 $Y_3$ 各自独立为 $CR_a$ 或N，其中 $Y_1$ 、 $Y_2$ 和 $Y_3$ 的0-2是N；

[0020]  $Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $Z_3$ 、 $Z_4$ 和 $Z_5$ 各自独立为 $CR_a$ 或N，其中 $Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $Z_3$ 、 $Z_4$ 和 $Z_5$ 的0-3是N；

[0021] L是 $^*NR_b-C(O)-(CR_bR_c)_n$ 、 $^*C(O)-NR_b-(CR_bR_c)_n$ 、 $^*NR_b-S(O)_2-(CR_bR_c)_n$ 或 $^*S(O)_2-NR_b-(CR_bR_c)_n$ ，其中标有\*的基团与包含 $Y_1$ 、 $Y_2$ 和 $Y_3$ 的环相连；

[0022]  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_6$ 和 $R_7$ 各自独立为氢、卤素、烷基、羟基、羟烷基、氰基、烷氧基、卤烷基、卤代烷氧基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基、 $-COR_d$ 或 $-COOR_d$ ；

[0023]  $R_3$ 在每次出现时独立为羟基、卤素、烷基、烷基氨基、烷氧基、卤烷基、卤代烷氧基或环烷基；或者，同一个碳原子上的两个 $R_3$ 共同组成一个氧代(=O)基团；

[0024]  $R_4$ 是氢、烷基或烷氧基；

[0025]  $R_5$ 是烷基、 $-(CH_2)_nNR_bR_c$ 、羟烷基、环烷基、芳基或杂环基；

[0026]  $R_a$ 是氢、烷基、烷氧基、卤素、环烷基或芳基；

[0027]  $R_b$ 和 $R_c$ 各自独立为氢、烷基或烷氧基烷基；

[0028] 或者，同一个原子上的 $R_b$ 和 $R_c$ 共同组成一个环；

[0029]  $R_d$ 是氢、烷基、烷氧基或环烷基；

[0030] m是0到3；以及

[0031] n是0到3。

[0032] 在其他方面，本发明涉及包含式(I)化合物的药物组合物或其可药用盐或立体异构体，以及制备这些组合物的过程。

[0033] 在另一方面，本发明涉及式(I)化合物的制备。

[0034] 在本发明的另一方面，本发明提供了经过取代的四氢喹啉酮和相关的式(I)化合物，它们可用于治疗和预防疾病或病症，尤其是类固醇激素核受体(具体来说是ROR，更具体来说是ROR $\gamma$ )介导的疾病或病症。

[0035] 发明详述

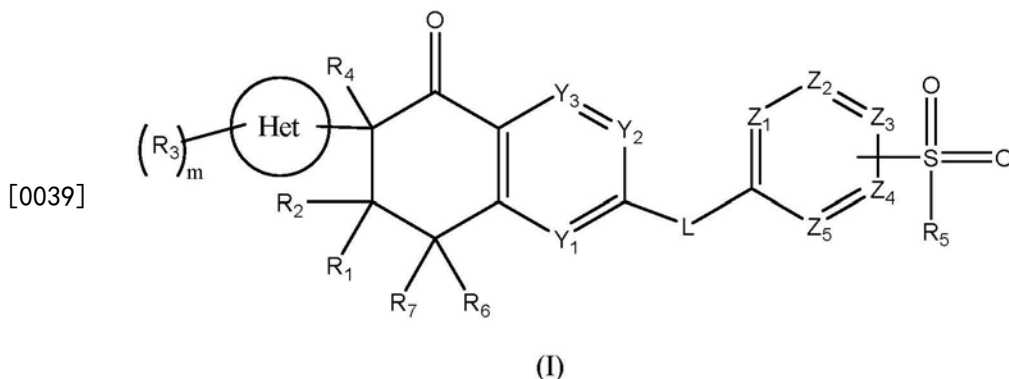
[0036] 本发明提供了用于治疗与视黄酸受体相关孤儿受体(RORs)有关的疾病或病症的经过取代的四氢喹啉酮和相关化合物，特别是调节ROR $\gamma$ 功能的化合物。

[0037] 本文提供的每个实施方案仅用于解释本发明，并不构成对本发明的限制。事实上，对于本领域的技术人员而言，显然可以在不偏离本发明的范围或精神的情况下对本文所述的化合物、组合物和方法做出各种修改和变更。例如，作为一个实施方案的一部分说明或描



述的特征可以应用于另一个实施方案,从而得到又一实施方案。因此,其意图是本发明包括这些修改和变更及它们的等效物。本发明的其他目的、特征和方面将在下文的详述中得到公开或揭示。本领域的普通技术人员应该知道的是,本文的讨论仅仅是示例性实施方案的描述,不应被解释为限制本发明的更广泛的方面。

[0038] 在某些实施方案中,本发明涉及式(I)化合物:



[0040] 或其可药用盐或立体异构体;

[0041] 其中,

[0042] 环Het是杂环基;

[0043] Y<sub>1</sub>、Y<sub>2</sub>和Y<sub>3</sub>各自独立为CR<sub>a</sub>或N,其中Y<sub>1</sub>、Y<sub>2</sub>和Y<sub>3</sub>的0-2是N;

[0044] Z<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub>、Z<sub>3</sub>、Z<sub>4</sub>和Z<sub>5</sub>各自独立为CR<sub>a</sub>或N,其中Z<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub>、Z<sub>3</sub>、Z<sub>4</sub>和Z<sub>5</sub>的0-3是N;

[0045] L是\*-NR<sub>b</sub>-C(O)-(CR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>)<sub>n</sub>-、\*-C(O)-NR<sub>b</sub>-(CR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>)<sub>n</sub>-、\*-NR<sub>b</sub>-S(O)<sub>2</sub>-(CR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>)<sub>n</sub>-或\*-S(O)<sub>2</sub>-NR<sub>b</sub>-(CR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>)<sub>n</sub>-,其中标有\*的基团与包含Y<sub>1</sub>、Y<sub>2</sub>和Y<sub>3</sub>的环相连;

[0046] R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>6</sub>和R<sub>7</sub>各自独立为氢、卤素、烷基、羟基、羟烷基、氰基、烷氧基、卤烷基、卤代烷氧基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基、-COR<sub>d</sub>或-COOR<sub>d</sub>;

[0047] R<sub>3</sub>在每次出现时独立为羟基、卤素、烷基、烷基氨基、烷氧基、卤烷基、卤代烷氧基或环烷基;或者,同一个碳原子上的两个R<sub>3</sub>共同组成一个氧代(=O)基团;

[0048] R<sub>4</sub>是氢、烷基或烷氧基;

[0049] R<sub>5</sub>是烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>、羟烷基、环烷基、芳基或杂环基;

[0050] R<sub>a</sub>是氢、烷基、烷氧基、卤素、环烷基或芳基;

[0051] R<sub>b</sub>和R<sub>c</sub>各自独立为氢、烷基或烷氧基烷基;

[0052] 或者,同一个原子上的R<sub>b</sub>和R<sub>c</sub>共同组成一个环;

[0053] R<sub>d</sub>是氢、烷基、烷氧基或环烷基;

[0054] m是0到3;以及

[0055] n是0到3。

[0056] 在某些实施方案中,本发明涉及式(I)化合物或其可药用盐或立体异构体,其中,

[0057] 环Het是杂环基;

[0058] Y<sub>1</sub>、Y<sub>2</sub>和Y<sub>3</sub>各自独立为CR<sub>a</sub>或N,其中Y<sub>1</sub>、Y<sub>2</sub>和Y<sub>3</sub>的0-2是N;

[0059] Z<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub>、Z<sub>3</sub>、Z<sub>4</sub>和Z<sub>5</sub>各自独立为CR<sub>a</sub>或N,其中Z<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub>、Z<sub>3</sub>、Z<sub>4</sub>和Z<sub>5</sub>的0-3是N;

[0060] L是\*-NR<sub>b</sub>-C(O)-(CR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>)<sub>n</sub>-或\*-C(O)-NR<sub>b</sub>-(CR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>)<sub>n</sub>-,其中标有\*的基团与包含Y<sub>1</sub>、Y<sub>2</sub>和Y<sub>3</sub>的环相连;

[0061] R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>6</sub>和R<sub>7</sub>各自独立为氢、卤素或烷基;

[0062] R<sub>3</sub>在每次出现时独立为羟基、卤素、烷基、烷基氨基、烷氧基、卤烷基、卤代烷氧基或环烷基；或者，同一个碳原子上的两个R<sub>3</sub>共同组成一个氧代(=O)基团；

[0063] R<sub>4</sub>是氢、烷基或烷氧基；

[0064] R<sub>5</sub>是烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>或羟烷基；

[0065] R<sub>a</sub>是氢、烷基、烷氧基、卤素、环烷基或芳基；

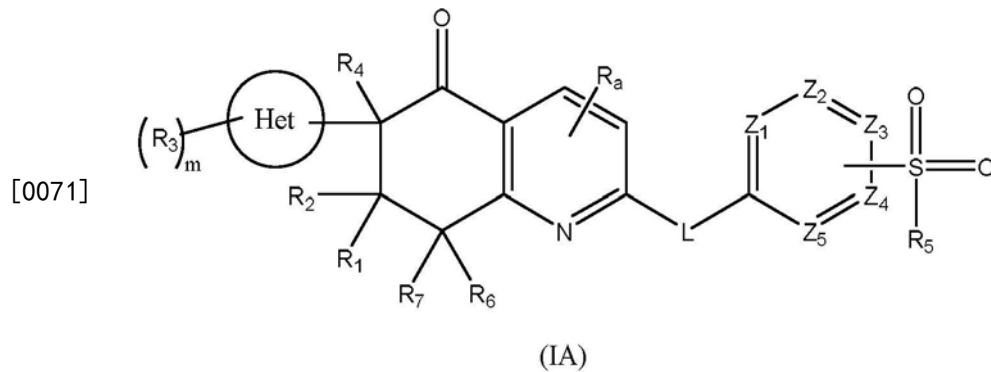
[0066] R<sub>b</sub>和R<sub>c</sub>各自独立为氢或烷基；

[0067] 或者，同一个原子上的R<sub>b</sub>和R<sub>c</sub>共同组成一个环；

[0068] m是0到3；以及

[0069] n是0到3。

[0070] 在某些实施方案中，本发明涉及式 (IA) 化合物：

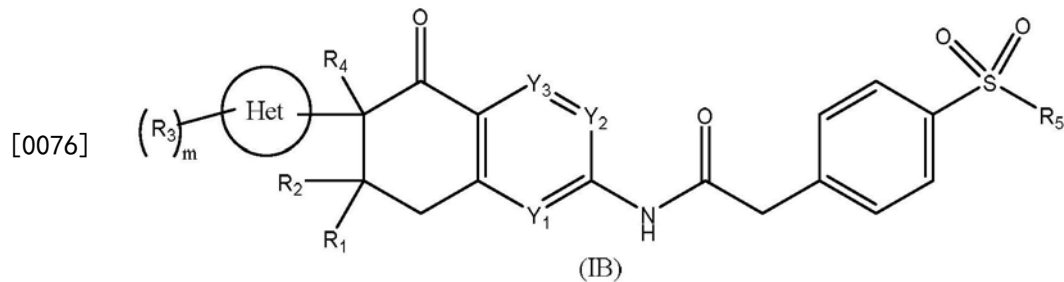


[0072] 或其可药用盐或立体异构体；

[0073] 其中，

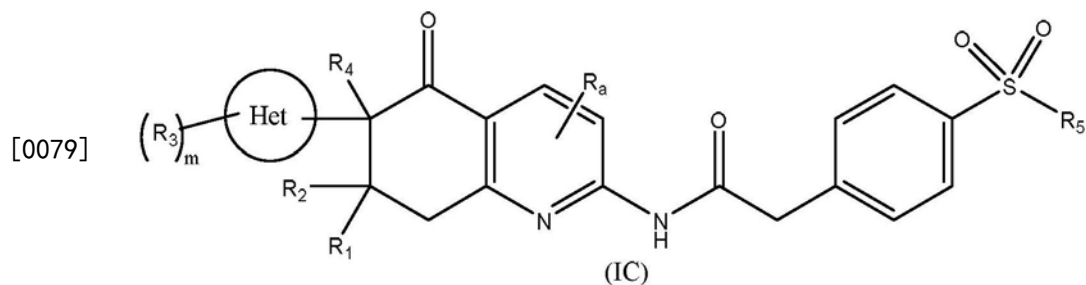
[0074] 环Het、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>a</sub>、L、Z<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub>、Z<sub>3</sub>、Z<sub>4</sub>、Z<sub>5</sub>和m与式 (I) 的定义相同。

[0075] 在某些实施方案中，本发明涉及式 (IB) 化合物：



[0077] 或其可药用盐或立体异构体；其中，

[0078] 环Het、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、Y<sub>1</sub>、Y<sub>2</sub>、Y<sub>3</sub>和m与式 (I) 的定义相同。在某些实施方案中，本发明涉及式 (IC) 化合物：

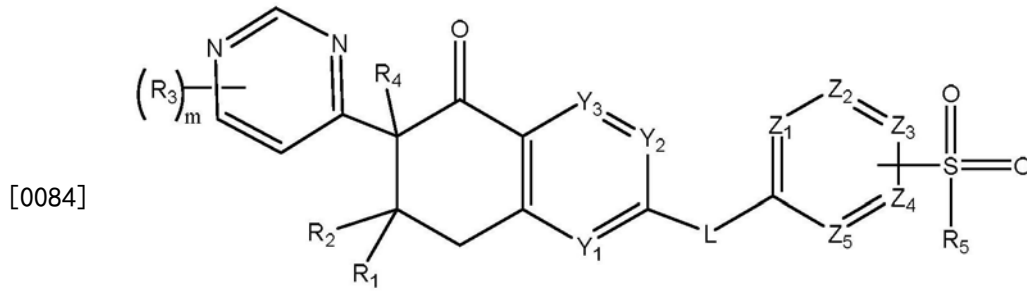


[0080] 或其可药用盐或立体异构体；

[0081] 其中,

[0082] 环Het、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>a</sub>和m与式(I)的定义相同。

[0083] 在某些实施方案中,本发明涉及式(ID)化合物:



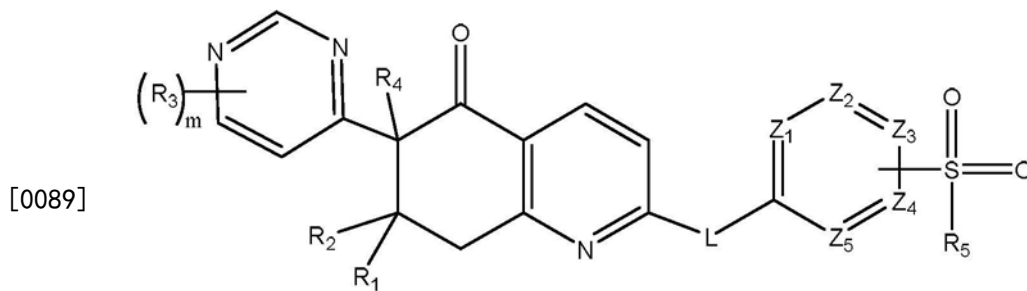
(ID)

[0085] 或其可药用盐或立体异构体;

[0086] 其中,

[0087] L、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、Y<sub>1</sub>、Y<sub>2</sub>、Y<sub>3</sub>、Z<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub>、Z<sub>3</sub>、Z<sub>4</sub>、Z<sub>5</sub>和m与式(I)的定义相同。

[0088] 在某些实施方案中,本发明涉及式(IE)化合物:

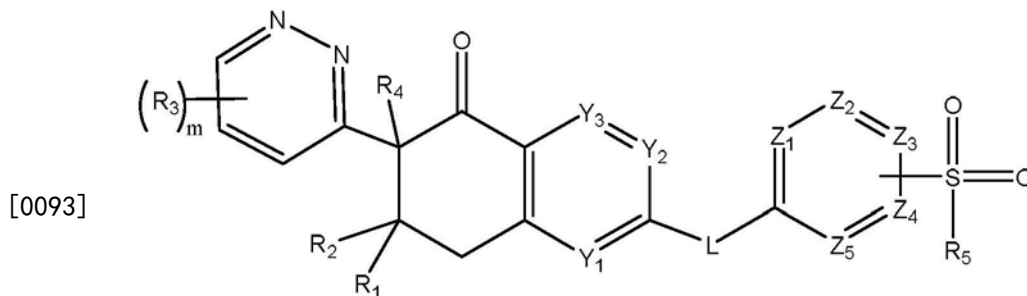


(IE)

[0090] 或其可药用盐或立体异构体;

[0091] 其中,

[0092] L、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、Z<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub>、Z<sub>3</sub>、Z<sub>4</sub>、Z<sub>5</sub>和m与式(I)的定义相同。在某些实施方案中,本发明涉及式(IF)化合物:



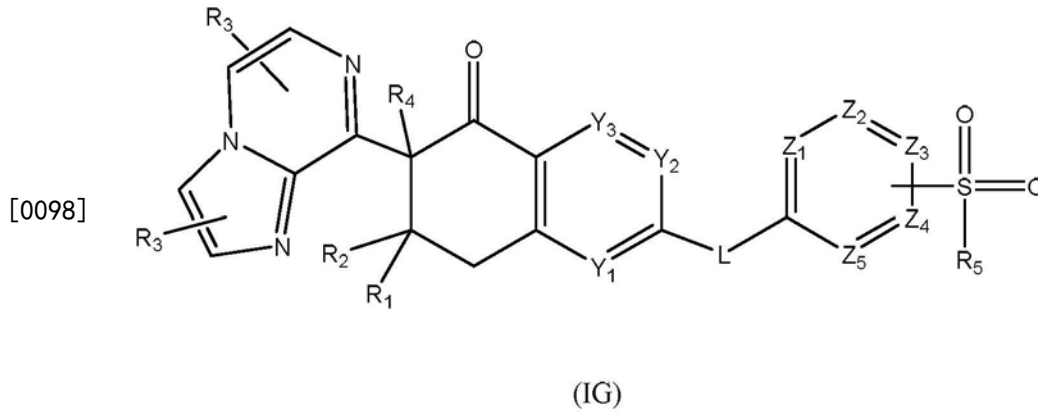
(IF)

[0094] 或其可药用盐或立体异构体;

[0095] 其中,

[0096] L、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、Y<sub>1</sub>、Y<sub>2</sub>、Y<sub>3</sub>、Z<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub>、Z<sub>3</sub>、Z<sub>4</sub>、Z<sub>5</sub>和m与式(I)的定义相同。

[0097] 在某些实施方案中,本发明涉及式(IG)化合物:



[0099] 或其可药用盐或立体异构体;

[0100] 其中,

[0101] L、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、Y<sub>1</sub>、Y<sub>2</sub>、Y<sub>3</sub>、Z<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub>、Z<sub>3</sub>、Z<sub>4</sub>和Z<sub>5</sub>与式(I)的定义相同。

[0102] 根据任何上述实施方案,环Het在某些实施方案中是单杂环或双杂环。

[0103] 在其他实施方案中,环Het是吡啶基、哒嗪基、哒嗪酮、嘧啶基、吡嗪基、吡唑基、咪唑并吡嗪基、咪唑并吡啶基、吡咯并吡嗪基、噁吩基、苯并间二氧杂环戊烯基、苯并咪唑基、咪唑基、咪唑并哒嗪基或四氢异喹啉酮基(tetrahydroisoquinolinonyl)。

[0104] 在其他实施方案中,环Het是吡嗪基、哒嗪酮、吡唑基、咪唑并吡啶基、吡咯并吡嗪基、噁吩基、苯并间二氧杂环戊烯基、苯并咪唑基、咪唑基或四氢异喹啉酮基。

[0105] 在其他实施方案中,环Het是吡啶基。

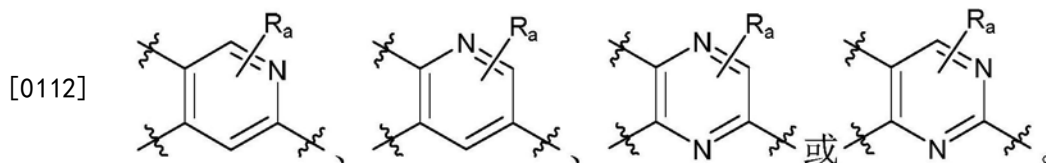
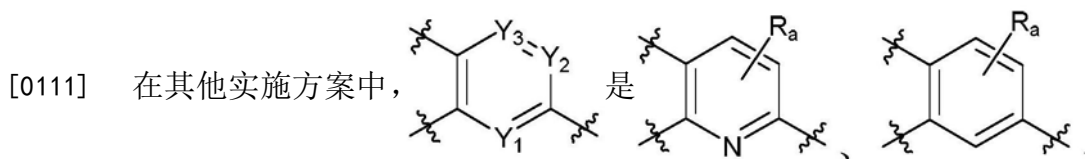
[0106] 在其他实施方案中,环Het是哒嗪基。

[0107] 在其他实施方案中,环Het是嘧啶基。

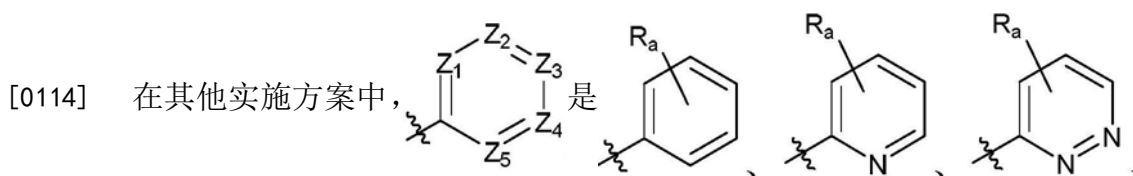
[0108] 在其他实施方案中,环Het是咪唑并吡嗪基。

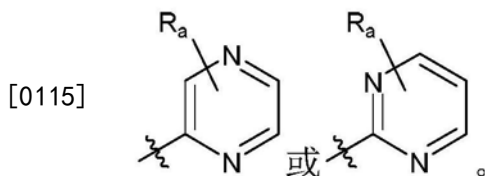
[0109] 在其他实施方案中,环Het包括其N-氧化物。

[0110] 在某些实施方案中,Y<sub>1</sub>、Y<sub>2</sub>和Y<sub>3</sub>的0-2是N。



[0113] 在某些实施方案中,Z<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub>、Z<sub>3</sub>、Z<sub>4</sub>和Z<sub>5</sub>各自独立为CH。





[0116] 在其他实施方案中,L是\*-NHCOCH<sub>2</sub>-或\*-CONHCH<sub>2</sub>-,其中标有\*的基团与包含Y<sub>1</sub>、Y<sub>2</sub>和Y<sub>3</sub>的环相连。

[0117] 在式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)或(IG)的某些实施方案中,R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>各自独立为氢。

[0118] 在式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)或(IG)的某些实施方案中,R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>各自独立为烷基;在另一个实施方案中,烷基是C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基(例如甲基、乙基或异丙基)。

[0119] 在式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)或(IG)的某些实施方案中,R<sub>1</sub>是氢,R<sub>2</sub>是烷基;在另一个实施方案中,烷基是C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基(例如甲基)。

[0120] 在式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)或(IG)的某些实施方案中,R<sub>3</sub>是烷氧基;在另一个实施方案中,烷氧基是甲氧基或异丙氧基。

[0121] 在式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)或(IG)的某些实施方案中,R<sub>3</sub>是卤烷基;在另一个实施方案中,卤烷基是-CF<sub>3</sub>。

[0122] 在式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)或(IG)的某些实施方案中,R<sub>3</sub>是羟基。

[0123] 在式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)或(IG)的某些实施方案中,R<sub>3</sub>是烷基;在另一个实施方案中,烷基是C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基(例如甲基、乙基或异丙基)。

[0124] 在式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)或(IG)的某些实施方案中,R<sub>3</sub>是卤素;在另一个实施方案中,卤素是-F或-Cl。

[0125] 在式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)或(IG)的某些实施方案中,同一个碳原子上的两个R<sub>3</sub>共同组成一个氧代(=O)基团。

[0126] 在式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)或(IG)的某些实施方案中,R<sub>3</sub>是卤代烷氧基;在另一个实施方案中,卤代烷氧基是-OCF<sub>3</sub>。

[0127] 在式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)或(IG)的某些实施方案中,R<sub>3</sub>是环烷基;在另一个实施方案中,环烷基是环丙基。

[0128] 在式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)或(IG)的某些实施方案中,R<sub>4</sub>是烷基;在另一个实施方案中,烷基是C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基(例如-CH<sub>3</sub>或-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)。

[0129] 在式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)或(IG)的某些实施方案中,R<sub>4</sub>是氢。

[0130] 在式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)或(IG)的某些实施方案中,R<sub>5</sub>是烷基;在另一个实施方案中,烷基是C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基(例如-CH<sub>3</sub>或-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)。

[0131] 在式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)或(IG)的某些实施方案中,R<sub>a</sub>是氢。

[0132] 在式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)或(IG)的某些实施方案中,R<sub>a</sub>是烷基;在另一个实施方案中,烷基是C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基(例如甲基或乙基)。

[0133] 在式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)或(IG)的某些实施方案中,R<sub>a</sub>是卤素;在另一个实施方案中,卤素是氟。

[0134] 在式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)或(IG)的某些实施方案中,R<sub>6</sub>和R<sub>7</sub>各自独立为氢。

[0135] 在式 (I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF) 或 (IG) 的某些实施方案中, m 是 1 或 2。

[0136] 在某些实施方案中, 本发明提供了一种选自下组的化合物:

化合物编号	IUPAC 名称
1	N-(4,6-二甲基-5-氧代-6-(吡啶-2-基)-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙酰胺;
2	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(6-甲氧基吡啶-3-基)-6-甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
[0137] 3	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-甲基-5-氧代-6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
4	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(5-甲氧基吡啶-2-基)-7,7-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
5	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(4-甲氧基吡啶-2-基)-6-甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;

[0138]

6	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-6-甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
7	N-(6-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)-6-甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙酰胺;
8	N-(6-甲基-5-氧代-6-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-2-(4-(甲基磺酰基)苯基)乙酰胺;
9	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-甲基-6-(2-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
10	N-(6-(5-氯吡啶-2-基)-6-甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-2-(4-(甲基磺酰基)苯基)乙酰胺;
11	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-3,6-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
12	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(6-甲氧基哒嗪-3-基)-6-甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
13	N-(6-(咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-6-甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-2-(4-(甲基磺酰基)苯基)乙酰胺;
14	N-(6-乙基-6-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙酰胺;
15	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-甲基-5-氧代-6-(吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-基)-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
16	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-甲基-6-(6-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
17	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4,6-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
18	N-(4,6-二甲基-5-氧代-6-(吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢喹啉-2-

[0139]

	基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙酰胺;
19	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(6-甲氧基吡啶-2-基)-4,6-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
20	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(5-甲氧基吡啶-2-基)-4,6-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
21	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(4-甲氧基嘧啶-2-基)-4,6-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
22	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(4-甲氧基吡啶-2-基)-4,6-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
23	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(3-氟吡啶-2-基)-4,6-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
24	N-(6-(5-氯-3-甲氧基吡啶-2-基)-4,6-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙酰胺;
25	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-4,6-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
26	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-4,6-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
27	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(5-甲氧基吡嗪-2-基)-4,6-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
28	N-(6-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)-4,6-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙酰胺;
29	N-(6-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-4,6-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙酰胺;
30	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(2-甲氧基嘧啶-4-基)-4,6-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;



[0140]

31	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(6-甲氧基哒嗪-3-基)-4,6-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
32	N-(4,6-二甲基-5-氧代-6-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-2-(4-(甲基磺酰基)苯基)乙酰胺;
33	N-(6-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-4,6-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-2-(4-(甲基磺酰基)苯基)乙酰胺;
34	N-(4,6-二甲基-6-(6-甲基哒嗪-3-基)-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙酰胺;
35	N-(6-(6-甲氧基哒嗪-3-基)-4,6-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-2-(4-(甲基磺酰基)苯基)乙酰胺;
36	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(4-羟基嘧啶-2-基)-4,6-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
37	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(2-羟基吡啶-4-基)-4,6-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
38	N-(6-(5-氯-3-羟基吡啶-2-基)-4,6-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙酰胺;
39	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(6-羟基吡啶-2-基)-4,6-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
40	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(6-羟基吡啶-3-基)-6-甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
41	N-(6-(6-乙基哒嗪-3-基)-6-甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙酰胺;
42	N-(6-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-4,6-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙酰胺;
43	N-(4,6-二甲基-6-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-5-氧代

[0141]

	-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙酰胺;
44	N-(4,6-二甲基-6-(2-甲基-1-氧代-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙酰胺;
45	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-甲基-6-(5-甲基噻吩-2-基)-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
46	N-(6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-6-甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙酰胺;
47	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-甲基-5-氧代-6-(1H-吡唑-1-基)-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
48	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-6,8-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
49	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-甲基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
50	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(2-异丙基嘧啶-4-基)-6-甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
51	N-(6-(2,6-二甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-6-甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙酰胺;
52	N-(4,6-二甲基-6-(2-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙酰胺;
53	N-(4,6-二甲基-5-氧代-6-(6-(三氟甲基)哒嗪-3-基)-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙酰胺;
54	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-7-甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
55	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-甲基-5-氧代-6-(6-(三氟甲基)哒嗪-3-基)-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;

[0142]

56	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(5-甲氧基嘧啶-2-基)-6-甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
57	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(6-异丙氧基哒嗪-3-基)-6-甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
58	2-(4-(乙基磺酰基)-2-氟苯基)-N-(6-甲基-6-(2-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
59	N-(6-甲基-6-(2-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-2-(4-(甲基磺酰基)苯基)乙酰胺;
60	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(5-异丙基吡嗪-2-基)-6-甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
61	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(5-甲氧基嘧啶-2-基)-4,6-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
62	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(6-异丙基哒嗪-3-基)-6-甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
63	N-(6-(6-乙基哒嗪-3-基)-4,6-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙酰胺;
64	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(2-甲氧基-6-甲基嘧啶-4-基)-6-甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
65	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(6-甲氧基-2-甲基嘧啶-4-基)-6-甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
66	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(3-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-6-甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
67	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-甲基-6-(2-甲基-6-(三氟甲基)-嘧啶-4-基)-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
68	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-甲基-6-(5-甲基咪唑并[1,2-a]吡

[0143]

	嗉-8-基)-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
69	N-(6-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)-7,7-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙酰胺;
70	N-(4,6-二甲基-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙酰胺;
71	N-(6-(3-环丙基咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-6-甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙酰胺;
72	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-甲基-5-氧代-6-(2-(三氟甲基)-咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
73	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(5-甲氧基吡嗪-3-基)-4,6-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
74	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-甲基-5-氧代-6-(3-(三氟甲基)-咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
75	N-(4,6-二甲基-6-(2-甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙酰胺;
76	N-(6-(5-环丙基-6-甲氧基吡嗪-3-基)-4,6-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙酰胺;
77	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)-4,6-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
78	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-甲基-6-(6-甲基-2-(三氟甲基)-嘧啶-4-基)-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
79	N-(6-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)-6-甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-2-(5-(乙基磺酰基)吡啶-2-基)乙酰胺;
80	2-(5-(乙基磺酰基)吡啶-2-基)-N-(6-(6-甲氧基吡嗪-3-基)-4,6-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;

[0144]

81	N-(6-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)-6,7-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙酰胺;
82	N-(6-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)-7-甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙酰胺;
83	N-(7-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)-7-甲基-8-氧代-5,6,7,8-四氢异喹啉-3-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙酰胺;
84	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(2-羟基吡啶-3-基)-4,6-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
85	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(3-羟基吡啶-2-基)-4,6-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
86	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(2-羟基-4-甲基吡啶-3-基)-4,6-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
87	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(3-羟基吡啶-2-基)-7,7-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
88	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(5-羟基吡啶-2-基)-4,6-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
89	N-(6-(3-羟基吡啶-2-基)-4,6-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-2-(4-(甲基磺酰基)苯基)乙酰胺;
90	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(5-羟基吡啶-2-基)-7,7-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
91	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(3-羟基吡啶-2-基)-7-甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
92	N-(6-(5-氯咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-6-甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙酰胺;
93	N-(6-(6-氯吡嗪-3-基)-6-甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-

[0145]

	基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙酰胺;
94	3-(2-(2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙酰胺基)-4,6-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-6-基)-6-甲氧基哒嗪-1-氧化物;
95	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(6-甲氧基-4-甲基哒嗪-3-基)-4,6-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
96	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(6-甲氧基-5-甲基哒嗪-3-基)-4,6-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
97	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(3-氟咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-6-甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
98	N-(6-(6-(二甲基氨基)哒嗪-3-基)-4,6-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙酰胺;
99	6-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)-N-(4-(乙基磺酰基)苄基)-6-甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-甲酰胺;
100	N-(6-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)-6-甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙酰胺;
101	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(3-羟基吡啶-2-基)-4,6-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺 (化合物 84 的异构体 1);
102	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(3-羟基吡啶-2-基)-4,6-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺 (化合物 84 的异构体 2);
103	N-(6-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)-6-甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙酰胺 (化合物 7 的异构体 1);
104	N-(6-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)-6-甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙酰胺 (化合物 7 的异构体 2);
105	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-甲基-6-(2-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺 (化合物 9 的异

[0146]

	构体 2);
106	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-甲基-6-(2-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺 (化合物 9 的异构体 2);
107	N-(6-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)-4,6-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙酰胺 (化合物 28 的异构体 1);
108	N-(6-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)-4,6-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙酰胺 (化合物 28 的异构体 2);
109	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(6-甲氧基哒嗪-3-基)-4,6-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺 (化合物 31 的异构体 1);
110	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(6-甲氧基哒嗪-3-基)-4,6-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺 (化合物 31 的异构体 2);
111	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(5-甲氧基嘧啶-2-基)-6-甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺 (化合物 56 的异构体 1);
112	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(5-甲氧基嘧啶-2-基)-6-甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺 (化合物 56 的异构体 2);
113	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-甲基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺 (化合物 49 的异构体 1);
114	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-甲基-6-(3-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺 (化合物 49 的

[0147]

	异构体 2);
115	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(6-甲氧基-2-甲基嘧啶-4-基)-6-甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺 (化合物 65 的异构体 1);
116	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(6-甲氧基-2-甲基嘧啶-4-基)-6-甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺 (化合物 65 的异构体 2);
117	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-甲基-6-(6-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺 (化合物 16 的异构体 1);
118	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-甲基-6-(6-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺 (化合物 16 的异构体 2);
119	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(2-甲氧基-6-甲基嘧啶-4-基)-6-甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺 (化合物 64 的异构体 1);
120	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(2-甲氧基-6-甲基嘧啶-4-基)-6-甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺 (化合物 64 的异构体 2);
121	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-甲基-5-氧代-6-(3-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺 (化合物 74 的异构体 1);
122	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-甲基-5-氧代-6-(3-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺 (化合物 74 的异构体 2);



[0148]

123	N-(6-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)-6-甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-2-(5-(乙基磺酰基)吡啶-2-基)乙酰胺 (化合物 79 的异构体 1);
124	N-(6-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)-6-甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-2-(5-(乙基磺酰基)吡啶-2-基)乙酰胺 (化合物 79 的异构体 2);
125	6-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)-N-(4-(乙基磺酰基)苄基)-6-甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-甲酰胺 (化合物 99 的异构体 1);
126	6-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)-N-(4-(乙基磺酰基)苄基)-6-甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-甲酰胺 (化合物 99 的异构体 2);
127	N-(7-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)-7-甲基-8-氧代-5,6,7,8-四氢异喹啉-3-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙酰胺 (化合物 83 的异构体 1);
128	N-(7-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)-7-甲基-8-氧代-5,6,7,8-四氢异喹啉-3-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙酰胺 (化合物 83 的异构体 2);
129	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(3-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-6-甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
130	2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(3-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-6-甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
131	N-(6-(6-乙基-2-甲基嘧啶-4-基)-6-甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙酰胺;
132	N-(6-(2-乙基-6-甲基嘧啶-4-基)-6-甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙酰胺;
133	N-(6-(2,6-二乙基嘧啶-4-基)-6-甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉

	-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苄基)乙酰胺;
134	7-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)-N-(4-(乙基磺酰基)苄基)-7-甲基-8-氧代-5,6,7,8-四氢异喹啉-3-甲酰胺;
135	2-(4-(乙基磺酰基)苄基)-N-(6-(2-甲氧基-6-甲基嘧啶-4-基)-4,6-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
136	N-(7-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)-7-甲基-8-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-3-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苄基)乙酰胺;
137	N-(6-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)-6-甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苄基)乙酰胺;
[0149] 138	N-(6-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)-6-甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苄基)乙酰胺;
139	2-(4-(乙基磺酰基)苄基)-N-(6-甲基-6-(2-甲基-6-(三氟甲氧基)-嘧啶-4-基)-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺;
140	6-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)-N-(4-(乙基磺酰基)苄基)-7-异丙基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-甲酰胺;
141	6-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)-N-(4-(乙基磺酰基)苄基)-8-异丙基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-甲酰胺; 以及
142	6-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)-N-(4-(乙基磺酰基)苄基)-7-异丙基-6-甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-甲酰胺;

[0150] 或其可药用盐或立体异构体。

[0151] 在某些实施方案中,本发明的化合物还可以在一个或多个组成该化合物的原子上包含非天然比例的原子同位素。例如,本发明还包括经同位素标记的本发明变体,这些变体除以下事实外与本文所述的化合物相同:该化合物的一个或多个原子被原子质量或质量数不同于其在自然界中的一般原子质量或质量数的原子置换。所述的任何特定原子或元素的所有同位素都包含在本发明的化合物及其用途的范围之内。可纳入到本发明化合物中的典型同位素包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯和碘的同位素,例如<sup>2</sup>H(“D”)、<sup>3</sup>H、<sup>11</sup>C、<sup>13</sup>C、<sup>14</sup>C、<sup>13</sup>N、<sup>15</sup>N、<sup>15</sup>O、<sup>17</sup>O、<sup>18</sup>O、<sup>32</sup>P、<sup>33</sup>P、<sup>35</sup>S、<sup>18</sup>F、<sup>36</sup>Cl、<sup>123</sup>I和<sup>125</sup>I。经同位素标记的本发明化合物一般可如下制备:按照与以下方案和/或实施例中的说明相似的程序,使用经同位素标记的试剂代替未经同位素标记的试剂。

[0152] 本发明还提供了一种药物组合物,该药物组合物包含至少一种本文所述的化合物

和至少一种可药用赋形剂(如可药用载体或稀释剂)。该药物组合物最好包含至少一种本文所述的化合物且含量达到治疗有效量。本发明中描述的化合物可伴有可药用赋形剂(如载体或稀释剂),或者被载体所稀释或包含在载体内,载体可以是胶囊、香袋、纸或其他容器的形式。

[0153] 本发明的化合物和药物组合物可用于调节ROR $\gamma$ 的活性,ROR $\gamma$ 被认为与多种疾病状态有关。

[0154] 本发明还提供了在有需要的受试者中调节ROR $\gamma$ 功能的方法,具体方式是向受试者施用本文所述的一种或多种化合物,给药量应足以导致受体抑制。

[0155] 本发明的化合物一般以药物组合物的形式给药。该组合物可以使用药学领域众所周知的程序制备,且包含本发明的至少一种化合物。本发明的药物组合物包含本文所述的一种或多种化合物以及一种或多种可药用赋形剂。通常,可药用赋形剂经过监管部门批准,或一般被认为对于人类或动物的药用是安全的。可药用赋形剂包括但不限于载体、稀释剂、助流剂和润滑剂、防腐剂、缓冲剂、螯合剂、聚合物、胶凝剂、稠化剂、溶剂等。

[0156] 合适载体的实例包括但不限于水、盐水、酒精、聚乙二醇、花生油、橄榄油、明胶、乳糖、白土、蔗糖、糊精、碳酸镁、糖、多糖、硬脂酸镁、滑石、凝胶、琼脂、果胶、阿拉伯树胶、硬脂酸、纤维素的低级烷基醚、硅酸、脂肪酸、脂肪酸胺、脂肪酸单甘油酯和双甘油酯、脂肪酸酯及聚氧乙烯。

[0157] 该药物组合物也可以包含一种或多种可药用的助剂、润湿剂、悬浮剂、防腐剂、缓冲剂、甜味剂、增香剂、着色剂或前述之任意组合。

[0158] 该药物组合物可以是常规形式,如片剂、胶囊、溶液、悬浮液、注射液或局部用产品。此外,本发明的药物组合物还可以进行配制,以提供所需的释放特性。

[0159] 无论是纯品形式还是适当的药物组合物形式,本发明的化合物可以通过任何常规的药物组合物给药途径进行给药。给药途径可以是任何向适当或所需的作用位点有效传送本专利申请所述的活性化合物的途径。适当的给药途径包括但不限于口、鼻、面颊、皮肤、皮内、经皮、肠胃外、直肠、皮下、静脉、尿道、肌肉或身体局部。

[0160] 固体口服制剂包括但不限于片剂、胶囊(软明胶或硬明胶)、糖衣丸(包含粉末或丸状的活性成分)、锭剂和糖锭。

[0161] 液体制剂包括但不限于糖浆、乳剂和无菌注射液,如悬浮液或溶液。

[0162] 这些化合物的局部剂型包括软膏剂、糊剂、乳膏剂、洗剂、粉剂、溶液、眼睛或耳朵滴剂、浸渍敷料剂,也可以包含适当的常规添加剂,如防腐剂、有助于药物渗透的溶剂。

[0163] 本专利申请的药物组合物可以通过文献中已知的常规技术制备。

[0164] 用于治疗本文所述疾病或病症的化合物的合适剂量可以由相关领域的技术人员决定。治疗剂量一般通过对于人体的剂量范围研究确定,该研究以从动物研究中得出的初步证据为基础。治疗剂量必须足以产生预期的疗效,而不会造成有害的副作用。给药方式、剂型和合适的药物赋形剂也可以由本领域的技术人员进行妥善的使用和调整。所有变更和修改预计都在本专利申请的范围之内。

[0165] 本发明的化合物极为有用,因为它们可以调节视黄酸相关孤儿受体 $\gamma$ (ROR $\gamma$ )的活性,也就是说,它们可以预防、抑制或抑止ROR $\gamma$ 的作用且/或起到ROR $\gamma$ 调节效果。因此,本发明的化合物可用于治疗需要抑制ROR $\gamma$ 活性的疾病。

[0166] 在某些实施方案中,本发明提供了一种在受试者中治疗ROR  $\gamma$  介导的病症或疾病的方法,包括向有需要的受试者施用本发明的化合物。

[0167] 在某些实施方案中,本发明提供的方法包括向受试者连带施用第二种治疗剂。

[0168] 在某些实施方案中,本发明提供了在受试者中减少Th17细胞的IL-17和其他效应细胞因子产生量的方法,包括向受试者施用本发明的化合物。

[0169] 可以设想,本发明中公开的化合物将为患有免疫性或炎性病症或疾病的受试者带来疗效。因此,本发明的一个实施方案提供了治疗选自免疫性或炎性病症或疾病群组的病症或疾病的方法。该方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的本发明化合物,以改善ROR  $\gamma$  介导的病症或疾病的症状。

[0170] 在某些实施方案中,该病症或疾病是免疫性病症或疾病。

[0171] 在某些实施方案中,该病症或疾病是炎性病症或疾病。

[0172] 在某些实施方案中,该病症或疾病是自身免疫性病症或疾病。

[0173] 在某些实施方案中,该病症或疾病是类风湿性关节炎、银屑病、慢性移植物抗宿主病、急性移植物抗宿主病、克罗恩病、炎性肠病、多发性硬化症、系统性红斑狼疮、乳糜泻、特发性血栓性血小板减少性紫癜、重症肌无力、舍格伦综合征、哮喘、表皮增生、硬皮病或溃疡性结肠炎。

[0174] 在某些实施方案中,该病症或疾病是软骨炎、骨退化、关节炎、青少年关节炎、青少年类风湿性关节炎、少关节青少年类风湿性关节炎、多关节青少年类风湿性关节炎、全身性青少年类风湿性关节炎、青少年强直性脊柱炎、青少年肠病性关节炎、青少年反应性关节炎、青少年瑞特综合征、SEA综合征、青少年皮炎、青少年银屑病关节炎、青少年硬皮症、青少年系统性红斑狼疮、青少年血管炎、少关节类风湿性关节炎、多关节类风湿性关节炎、全身性类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、肠病性关节炎、反应性关节炎、瑞特综合征、皮炎(dermatomyositis)、银屑病关节炎、血管炎、肌炎、多发性肌炎、皮炎(dermatomyolitis)、骨关节炎、结节性多动脉炎、韦格纳氏肉芽肿、动脉炎、风湿性多肌痛、肉样瘤病、硬化症、原发性胆管硬化、硬化性胆管炎、皮炎、特应性皮炎、动脉粥样硬化、斯蒂尔病、慢性阻塞性肺病、吉兰-巴雷综合征、1型糖尿病、格雷夫斯病、阿狄森氏病、雷诺氏现象、自身免疫性肝炎、银屑病表皮增生、斑块状银屑病、点滴状银屑病、皮褶性银屑病、脓疱型银屑病、红皮病型银屑病或与致病性淋巴细胞的活性有关或因之导致的免疫性病症或疾病。

[0175] 在某些实施方案中,银屑病是斑块状银屑病、点滴状银屑病、皮褶性银屑病、脓疱型银屑病或红皮病型银屑病。

[0176] 在某些实施方案中,该病症或疾病是类风湿性关节炎。

[0177] 在某些实施方案中,受试者是哺乳动物,例如人类。

[0178] 在某些实施方案中,本发明提供了用作药物的化合物。

[0179] 在某些实施方案中,本发明提供了用于制造药物的化合物。

[0180] 在某些实施方案中,本发明提供了用于制造免疫性病症或炎性病症或疾病治疗药物的化合物。

[0181] 在某些实施方案中,本发明提供了用作药物的化合物。

[0182] 在某些实施方案中,该药物用于治疗ROR  $\gamma$  介导的疾病或病症。

[0183] 在某些实施方案中,本发明提供了用作免疫性或炎症病症或疾病治疗药物的化合物。

[0184] 此外,可以设想本发明的化合物可抑制ROR  $\gamma$  的活性。因此,本发明的另一个实施方案提供了一种抑制ROR  $\gamma$  活性的方法。该方法包括向ROR  $\gamma$  施用有效量的本发明化合物,以抑制所述的ROR  $\gamma$ 。

[0185] 也可以设想本发明的化合物可以在受试者中减少Th17细胞的白细胞介素17 (IL-17) 和其他效应细胞因子产生量。IL-17是一种影响很多生物功能(包括诱导和介导促发炎症反应)的细胞因子。因此,本发明的另一方面提供了一种在受试者中减少Th17细胞的IL-17和其他效应细胞因子产生量的方法。该方法包括向受试者施用有效量的本发明化合物,从而在受试者中减少Th17细胞的IL-17和其他效应细胞因子产生量。

[0186] 在某些实施方案中,施用该化合物可以在受试者中减少Th17细胞的IL-17和其他效应细胞因子产生量。例如,Th17细胞的IL-17和其他效应细胞因子产生量的变化可以使用文献中所述的规程测量,如ELISA检测或胞内染色检测。

[0187] 此外,可以设想本发明的化合物可在受试者中抑制Th17细胞的IL-17和其他效应细胞因子合成。

[0188] 因此,本发明的另一方面提供了一种在受试者中抑制Th17细胞的IL-17和其他效应细胞因子合成的方法。该方法包括向受试者施用有效量的本发明化合物,从而在受试者中抑制Th17细胞的IL-17和其他效应细胞因子合成。

[0189] 在某些实施方案中,受试者是人。

[0190] 本专利申请的治疗方法包括向有需要的患者(尤其是人)施用安全、有效剂量的式(I)化合物或其可药用盐。

[0191] 本发明的化合物被指明用于上述疾病的治疗性和/或预防性治疗。当然,对于上述的治疗用途,给药剂量因所用的化合物、给药方式、所需的治疗和所示的病症或疾病而异。

[0192] 定义与缩略语:

[0193] 除非另外定义,本文使用的所有科技术语具有与本文主题所属领域的技术人员的通常理解相同的含义,这些术语在每次出现时具有独立的含义。除非另外说明,以下定义适用于整个说明书和权利要求书。化学名称、通用名和化学结构可以互换使用,以描述相同的结构。如果同时使用化学结构和化学名称来指代某种化合物,但化学结构与化学名称之间有歧义,则以化学结构为准。无论一个术语是单独使用还是与其他术语结合使用,这些定义均适用,除非另外指出。因此,“烷基”的定义适用于“烷基”以及“羟烷基”、“卤烷基”、“--O-烷基”等术语的“烷基”部分。

[0194] 本文使用的术语“化合物”包括本发明中公开的化合物。在可能的情况下,术语“化合物”包括式(I)化合物或其可药用盐或立体异构体。

[0195] 本文使用的术语“任选取代”是指将给定结构中的一个或多个氢基置换为指定取代基,取代基包括但不限于:卤素、烷基、烯基、炔基、芳基、杂环基、巯基、烷硫基、芳硫基、烷基硫代烷基、芳基硫代烷基、烷基磺酰基、烷基磺酰基烷基、芳基磺酰基烷基、烷氧基、芳氧基、芳烷氧基、氨基羰基、烷基氨基羰基、芳基氨基羰基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、卤烷基、氨基、三氟甲基、氰基、硝基、烷基氨基、芳基氨基、烷基氨基烷基、芳基氨基烷基、氨基烷基氨基、羟基、烷氧基烷基、羧基烷基、烷氧基羰基烷基、氨基羰基烷基、酰基、芳烷氧基羰基、

羧酸、磺酸、磺酰基、磷酸、芳基、杂芳基、杂环和脂肪族化合物。应该知道的是,取代基可以进一步被取代。

[0196] 本文使用的术语“烷基”是指主链中只含有碳原子和氢原子、无不饱和现象、通过单键与分子其他部分相连的烃链基团。烷烃基可以是直链或支链。例如,术语“C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基”是指包含1至6个碳原子的单价直链或支链脂肪族基团(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、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、新戊基、3,3-二甲基丙基、己基、2-甲基戊基等)。

[0197] 本文使用的术语“烯基”是指包含至少一个双键的脂肪族基团,意在包括“未经取代的烯基”和“经过取代的烯基”,后者指具有取代基的烯基部分,这些取代基置换了烯基的一个或多个碳原子上的氢原子。烯基的实例包括但不限于乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、异丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基和异丁烯基。取代基可能出现在包含或不包含在一个或多个双键之内的一个或多个碳原子上。此外,这种取代基包括所有针对烷基的取代基(如下文所述),但其中妨碍稳定性的除外。例如,烯基被一个或多个烷基、碳环基、芳基、杂环基或杂芳基所取代。

[0198] 本文使用的术语“炔基”是指包含至少一个三键的脂肪族基团,意在包括“未经取代的炔基”和“经过取代的炔基”,后者指具有取代基的炔基部分,这些取代基置换了炔基的一个或多个碳原子上的氢原子。炔基的实例包括但不限于乙炔基、丙炔-1-基和丙炔-2-基。取代基可能出现在包含或不包含在一个或多个三键之内的一个或多个碳原子上。此外,这种取代基包括所有针对烷基的取代基(如上文所述),但其中妨碍稳定性的除外。例如,炔基被一个或多个烷基、碳环基、芳基、杂环基或杂芳基所取代。

[0199] 本文使用的术语“烷氧基”是指-O-烷基基团,其中烷基如上文所定义。烷氧基的代表性实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、2-丙氧基、丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、己氧基和庚氧基。烷氧基的烷基部分可任选取代。

[0200] 本文使用的术语“烷氧基烷基”是指-烷基-O-烷基基团,其中烷基进一步被烷氧基所取代。烷氧基烷基的代表性实例包括但不限于甲氧基甲基、甲氧基乙基、乙氧基甲基、异丙氧基甲基和乙氧基乙基。

[0201] 本文使用的术语“芳基”在单独使用或与其他术语组合使用时是指包含一个或多个环的碳环芳香族体系,其中这些环可以稠合。术语“稠合”是指第二个环通过与第一个环共有两个相邻的原子而连接或形成。术语“稠合”等同于术语“缩合”。除非另外说明,芳基一般具有6至约14个碳原子,但是本发明并不受此限制。术语(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)芳基是指具有6至12个碳原子的芳基。芳基的实例包括但不限于苯基、萘基、蒽满基等。除非另外说明,本文所述的所有芳基可任选取代。

[0202] 本文使用的术语“环烷基”是指C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>饱和烃环。环烷基可以是一般包含3至7个碳环原子的单环。单环环烷基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基等。环烷基也可以是多环或包含超过一个环。多环环烷基的实例包括桥接、稠合和螺环的碳环基。

[0203] 本文使用的术语“卤素”或“卤族元素”在单独使用或与其他术语组合使用时是指氟、氯、溴或碘。

[0204] 本文使用的术语“卤烷基”是指经一个或多个卤素原子取代的烷基,其中烷基如上文所定义。本文使用的术语“卤素”可与意指F、Cl、Br或I的术语“卤族元素”互换。“卤烷基”

的实例包括但不限于氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基等。

[0205] 本文使用的术语“卤代烷氧基”是指-O-卤烷基基团,其中卤烷基如上文所定义。卤代烷氧基的代表性实例包括但不限于氟甲氧基、三氟甲氧基和2-氟乙氧基。

[0206] 本文使用的术语“氨基烷基”是指经氨基取代的烷基。

[0207] “氢氧基”或“羟基”是指-OH基团。

[0208] 本文使用的术语“羟烷基”是指如上文所定义的烷基,该烷基的一个或多个可用氢原子被羟基置换。例如,羟烷基包括但不限于-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH和-C(OH)(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>3</sub>)。

[0209] 术语“杂环烷基”是指非芳香族的饱和或部分饱和的单环或多环体系,由3到15个成员组成,这些成员具有至少一个选自O、N、S、S(O)、S(O)<sub>2</sub>、NH或C(O)的杂原子或杂基团,其余环原子独立选自碳、氧、氮和硫。杂环烷基的实例包括但不限于吡啶基、氧杂环丁烷基、咪唑啉基、苯并间二氧杂环戊烯基、四氢异喹啉酮基、吡咯啉基、嘧啶基、噻唑啉基、四氢噻唑基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基、四氢吡喃基、吗啉基、硫代吗啉基、1,4-二氧杂环己烷基、二氧代硫代吗啉基、氧杂哌嗪基、氧杂哌啶基、四氢糠基、四氢吡喃基、四氢噻吩基、二氢吡喃基、吡啶基、吡啶基甲基、氮杂环庚烷基、2-氮杂-双环[2.2.2]辛基、吡辛基、色满基、咕吨基以及它们的N-氧化物。杂环烷基可以通过一个或多个上述基团被一个或多个合适基团任选取代。

[0210] 术语“杂芳基”是指包含5至20个环原子(最好是5至10个环原子)的芳香族杂环体系,该体系可以是单个环(单环)或稠合在一起或共价连接的多个环(双环、三环或多环)。这些环可以包含1至5个选自N、O、S的杂原子,其中N或S原子被任选氧化,或者N原子被任选季铵化。杂芳基部分的任何合适的环位置可以共价连接至规定的化学结构。杂芳基的实例包括但不限于噁唑基、异噁唑基、咪唑基、呋喃基、吡啶基、异吡啶基、吡咯基、三唑基、三嗪基、四唑基、噻吩基、噻二唑基、噻唑基、异噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、哒嗪酮、咪唑并吡嗪基、咪唑并吡啶基、吡咯并吡嗪基、四氢异喹啉酮基、吡啶基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、苯并吡喃基、喹啉基(quinoliny)、异喹啉基(isoquinoliny)、喹啉基、噌啉基、萘啶基、蝶啶基、嘌呤基、喹啉基、喹啉基(quinoly)、异喹啉基(isoquinoly)、噻二唑基、吡啶基、吩嗪基和酞嗪基。除非有相反规定或说明,否则本文所述或要求保护的所有杂芳基可以被取代或不被取代。

[0211] 术语“可药用盐”包括从可药用碱或酸(包括无机或有机碱和无机或有机酸)制备的盐。可药用盐的实例包括但不限于醋酸盐、苯磺酸盐、安息香酸盐、重碳酸盐、硫酸氢盐、酒石酸氢盐、硼酸盐、溴化物、樟脑磺酸盐、碳酸盐、氯化物、柠檬酸盐、克拉维酸盐、二氢氯化物、依地酸盐、乙二磺酸盐、依托酸盐、乙磺酸盐、延胡索酸盐、葡庚糖酸盐、葡萄糖酸盐、谷氨酸盐、羟乙酰氨基苯磺酸盐、己基间苯二酚盐、海巴明盐、氢溴酸盐、盐酸盐、羟萘酸盐、碘化物、异硫代硫酸盐、乳酸盐、乳糖酸盐、月桂酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基溴、甲基硝酸盐、甲基硫酸盐、粘酸盐、萘磺酸盐、硝酸盐、N-甲基葡糖胺铵盐、油酸盐、草酸盐、扑酸盐(恩波酸盐)、棕榈酸盐、泛酸盐、磷酸盐、二磷酸盐、多聚半乳糖醛酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、硫酸盐、碱式乙酸盐、琥珀酸盐、丹宁酸盐、酒石酸盐、茶氯酸盐、甲苯磺酸盐、三乙基碘和戊酸盐。源自无机碱的盐的实例包括但不限于铝、铵、钙、铜、三价铁、二价铁、锂、镁、钾、钠和锌盐。

[0212] 本文使用的术语“可药用载体”是指任何标准的药物载体,例如磷酸盐缓冲液、水、

乳状液(如油/水或水/油乳状液)以及各种类型的润湿剂。该组合物也可以包含稳定剂和防腐剂,例如,文献中已知的载体、稳定剂和辅助剂。

[0213] 术语“立体异构体”是指式(I)化合物的任何对映异构体、非对映异构体或几何异构体,在此它们是手性的或含有一个或多个双键。如果式(I)化合物和相关结构式是手性的,它们可以以外消旋形式或光学活性形式存在。因为本发明化合物的外消旋物或立体异构体的药学活性可能存在差异,可能需要使用对映异构体。在这些情况下,可使用本领域技术人员已知的或在合成中直接采用的化学或物理方法将最终产物甚至中间体拆分成对映异构化合物。

[0214] 术语“SEA综合征”是指血清阴性附着点病和关节炎综合征。

[0215] 对于病况、病症或疾病,术语“治疗”或“处理”包括:(a) 预防或延迟在受试者中发展的病况、病症或疾病的临床症状的出现,所述受试者可能受到或易受病况、病症或疾病折磨,但尚未体验或显示病况、病症或疾病的临床或亚临床症状;(b) 抑制病况、病症或疾病,即防止或减少疾病的发展或其至少一种临床或亚临床症状;或(c) 缓解疾病,即使病况、病症或疾病或其至少一种临床或亚临床症状衰退。

[0216] 术语“受试者”包括哺乳动物(尤其是人类)及其他动物,例如家畜(如包括猫和狗在内的家养宠物)和非家畜动物(如野生动物)。

[0217] 本文使用的术语“治疗有效量”是指当向受试者施用化合物来治疗病况、病症或疾病时足以实现所述治疗的化合物给药量。“治疗有效量”将因化合物、疾病及其严重程度和治疗受试者的年龄、体重、身体状况及反应性而异。

[0218] 本文使用的术语“包含”或“含有”一般用作涵盖的意思,即允许存在一个或多个特征或成分。

[0219] 本文使用的术语“组合物”意在包括含有规定量的规定成分的产品以及因规定量的规定成分的组合而直接或间接产生的任何产物。“可药用”意味着载体、稀释剂或赋形剂必须与制剂的其他成分相容且对其受体无害。

[0220] 本文使用的术语“包括”及其他类似形式不是限制性的。

[0221] 整个说明书中使用的缩略语的特定含义归纳如下。

[0222] Xantphos-4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽;K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-碳酸钾;HATU-1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-3-氧化物六氟磷酸盐;DIPEA-N,N-二异丙基乙基胺;°C-摄氏度;M<sup>+</sup>-分子离子;m-多重峰;mL-毫升;h-小时;</pt2137></pt2128><pt2138><ph2139/></pt2138><pt2140><pt2141δ-德尔塔;Pd/C-钯碳;MS-质谱;DMF-N,N-二甲基甲酰胺;RM-反应混合物;RT-室温;RB/RBF-圆底烧瓶;THF-四氢呋喃;Conc-浓缩;LC-MS-液相色谱法-质谱联用;<sup>1</sup>H或H-质子;NMR-核磁共振;MHz-兆赫(频率);CDCl<sub>3</sub>-氘代氯仿;CD<sub>3</sub>OD-氘代甲醇;Hz-赫兹;s-单峰;br s-宽单峰;d-双峰;dd-双二重峰;td-三二重峰;ddd-双双二重峰;dt-双三重峰;q-四重峰;t-三重峰;J-耦合常数;DMSO-d<sup>6</sup>-氘代二甲基亚砜;%-百分比;H<sub>2</sub>-氢;M-摩尔浓度;N-当量浓度;g-克;min-分钟;mol-摩尔;wt-重量。

[0223] 本文所述的化合物的制备方法在以下实施例中得到了说明。以下提供的方案仅用于解释本发明,而不是限制本发明的范围或精神。这些方案所示的原料可以从商业来源获得或按照文献中所述的步骤制备。另外,在提到具体的酸、碱、试剂、偶联剂、溶剂等之处,应该知道的是其他合适的酸、碱、试剂、偶联剂等也可以使用,且包含在本发明的范围之内。例



如,对于反应条件、温度、反应持续时间或它们的组合的更改将作为本发明的一部分。所有可能的立体异构体也将包含在本发明的范围之内。

[0224] 合成所需的中间体可以在市面上购得,也可以使用文献中已知的方法制备。本发明通过具体的实施例得到了更详细的说明。

[0225] 除非另有规定,否则后处理包括在括号内所示的有机相和水相之间分配反应混合物、分层、在硫酸钠上干燥有机层以及过滤和蒸发溶剂。除非另外说明,否则纯化处理包括通过硅胶色谱技术进行提纯,一般使用具有适当极性的乙酸乙酯/己烷混合物作为流动相。可使用括号内所示的不同的洗脱液系统。

[0226] 可以设想,本发明中公开的某些中间体在没有任何表征数据的情况下用于下一个步骤。

[0227] 下述实施例中提供的MS数据是通过以下方式获得的:

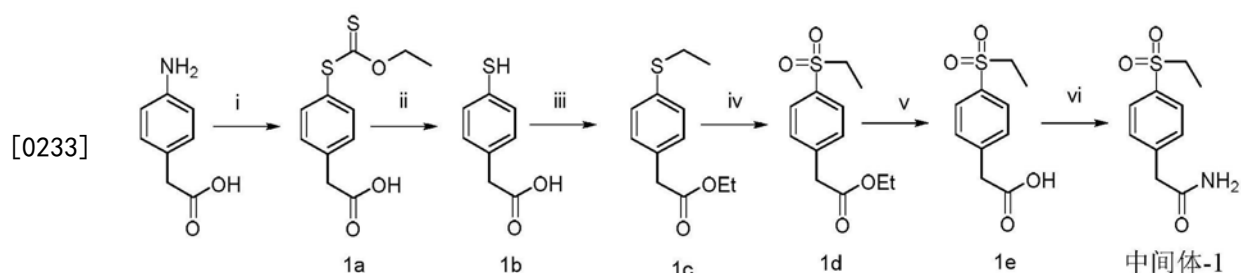
[0228] 质谱:Shimadzu LCMS 2020;Agilent 1100;LCMSD VL与Agilent1100;API 2000

[0229] 下述实施例中提供的NMR数据是通过以下方式获得的:

[0230]  $^1\text{H}$  NMR (核磁共振氢谱):Varian 300和400MHz。

[0231] 中间体:

[0232] 中间体1:2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙酰胺的合成



[0234] 步骤i:2-(4-((乙氧基硫代碳酰基)硫代)苯基)乙酸

[0235] 向250mL的圆底烧瓶中添加4-氨基苯乙酸(8.5g,52.0mmol)、水(28mL)和浓盐酸(11.5mL),然后冷却至0℃。向同一个烧瓶中滴加亚硝酸钠水溶液(3.9g,56.2mmol,28mL水),将反应物料在0℃的温度下搅拌45分钟。将产生的冷重氮盐溶液滴加到乙基黄原酸钾(10.4g,648mmol)、水(16.8mL)和2M碳酸钠(42mL)的混合物中。将反应混合物在45℃的温度下保持2小时。然后将反应混合物冷却至0℃,用浓盐酸酸化到pH值为1.0,再用乙醚萃取。先后用水和浓盐水洗涤合并的有机层。在无水硫酸钠上干燥有机层,并对其进行过滤和减压蒸发,得到粗品目标化合物(19g)。在不进行任何进一步提纯的情况下,将粗品立即用于下一步骤。

[0236] 步骤ii:2-(4-巯苯基)乙酸

[0237] 向250mL的圆底烧瓶中添加2-(4-((乙氧基硫代碳酰基)硫代)苯基)乙酸(19g,74.1mmol)和乙醇(72mL)。向同一个烧瓶中添加氢氧化钾(15g,267.0mmol)的水溶液(72mL),然后回流20小时。减压蒸发大部分乙醇,得到残留物。在0℃的温度下,用浓盐酸酸化残留物,使其pH值达到2.0。用乙醚萃取水层。先后用水和浓盐水洗涤有机层。在无水硫酸钠上干燥有机层,并对其进行过滤和减压蒸发,得到粗品(7g)。在不进行任何进一步提纯的情况下,将粗品用于下一步骤。LC-MS:166.9[M-H]<sup>+</sup>。

[0238] 步骤iii:2-(4-(乙硫基)苯基)乙酸乙酯

[0239] 向100mL的圆底烧瓶中添加2-(4-巯苯基)乙酸(7g, 41.6mmol)、碳酸钾(23g, 166.4mmol)和N,N-二甲基甲酰胺(50mL)。向同一个烧瓶中添加乙基溴(13.6g, 124.8mmol), 在室温下搅拌2.5小时。在乙酸乙酯和水之间分配反应混合物。分离有机相, 用浓盐水洗涤, 然后在无水硫酸钠上干燥, 并进行减压蒸发, 得到粗品。通过柱色谱法(使用10%的乙酸乙酯/己烷溶液作为洗脱液)对粗品进行提纯, 得到目标化合物(6g, 65%)。(6g, 65%)。

[0240]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 7.30 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 7.22 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 4.18 (q,  $J'=7.2\text{Hz}$ ,  $J''=14.4\text{Hz}$ , 2H), 3.57 (s, 2H), 2.96 (q,  $J'=7.6\text{Hz}$ ,  $J''=14.8\text{Hz}$ , 2H), 1.33 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 3H), 1.25 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 3H)。

[0241] 步骤iv: 2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙酸乙酯

[0242] 向250mL的圆底烧瓶中添加2-(4-(乙硫基)苯基)乙酸乙酯(5.5g, 24.5mmol)和二氯甲烷(82.5mL)。将反应混合物冷却至0°C。在0°C的温度下, 向同一个烧瓶中添加间氯过氧苯甲酸(12.6g, 73.0mmol)。将反应混合物在室温下搅拌12小时。通过寅式盐垫过滤产生的悬浮液。先后用水、饱和碳酸氢钠溶液和浓盐水洗涤滤出液。在无水硫酸钠上干燥有机层, 并对其进行过滤和减压蒸发, 得到粗品。通过柱色谱法(60-120目的硅胶柱, 使用50%的乙酸乙酯/己烷溶液作为洗脱液)对粗品进行提纯, 得到目标化合物(5.1g, 82%)。 $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}^6$ ):  $\delta$ 7.84 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.56 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 4.10 (q,  $J'=7.2\text{Hz}$ ,  $J''=14.4\text{Hz}$ , 2H), 3.83 (s, 2H), 3.31 (q,  $J'=7.2\text{Hz}$ ,  $J''=14.8\text{Hz}$ , 2H), 1.07-1.21 (m, 6H); LC-MS: 257.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0243] 步骤v: 2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙酸

[0244] 向50mL的圆底烧瓶中添加2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙酸乙酯(2.5g, 9.8mmol)和乙醇(18mL)。向同一个烧瓶中添加氢氧化钠水溶液(1.42g, 35.5mmol, 18mL水), 然后在室温下搅拌12小时。减压蒸发挥发物, 得到残留物。用1.0N的盐酸对残留物进行酸化, 使其pH值达到5.0, 再用乙酸乙酯萃取。分离有机层, 用浓盐水洗涤, 然后在硫酸钠上干燥, 并进行减压蒸发, 得到目标化合物(2.4g, 91%)。(2.4g, 91%)。 $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}^6$ ):  $\delta$ 12.5 (brs, 1H), 7.84 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.56 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 3.74 (s, 2H), 3.13 (q,  $J'=7.2\text{Hz}$ ,  $J''=14.8\text{Hz}$ , 2H), 1.20 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 3H)。

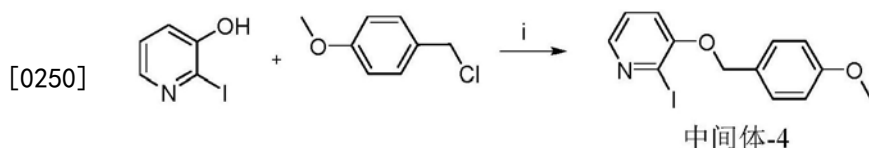
[0245] 步骤vi: 2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙酰胺

[0246] 向50mL的圆底烧瓶中添加2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙酸(0.5g, 2.3mmol)和氯化亚砷(5mL)。将反应混合物在室温下搅拌6小时。减压蒸发挥发物, 得到固体。将固体在二氯甲烷(10mL)中溶解, 在室温下使用氨水(5mL)处理12小时。蒸发挥发物, 得到粗品残留物。用10%的甲醇/氯仿溶液萃取粗品残留物。用水洗涤合并的有机相, 然后在无水硫酸钠上干燥, 并进行减压蒸发, 得到目标化合物(0.36g, 72%)。(0.36g, 72%)。 $^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}^6$ ):  $\delta$ 7.80-7.83 (m, 2H), 7.58 (br s, 1H), 7.54-7.51 (m, 2H), 7.00 (br s, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.33 (q,  $J'=9.6\text{Hz}$ ,  $J''=16.8\text{Hz}$ , 2H), 1.21 (t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 3H)。LC-MS: 228.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0247] 下列中间体是按照中间体1的合成规程通过适当地更改反应物、试剂量、溶剂和反应条件制备的。

中间体编号	结构	表征数据
[0248]		LC-MS: 214.2 [M+H] <sup>+</sup> .
		LC-MS: 245.9 [M+H] <sup>+</sup> .

[0249] 中间体4:2-碘-3-((4-甲氧基苄基)氧基)吡啶的合成

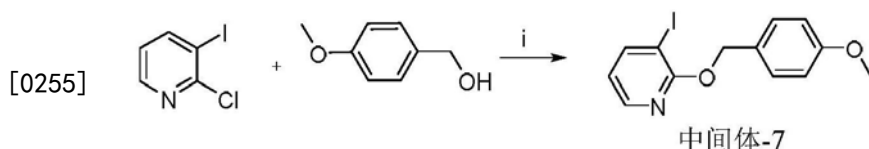


[0251] 向2-碘吡啶-3-醇 (1.5g, 6.7mmol) 和1-(氯甲基)-4-苯甲醚 (1.27g, 8.1mmol) 在DMF (10mL) 中的混合物添加碳酸钾 (1.87g, 13.5mmol), 并加热到80°C, 持续2小时。将反应混合物冷却至室温, 加水稀释, 萃取到乙酸乙酯中, 用水和浓盐水溶液洗涤有机部分, 然后在硫酸钠上干燥并进行浓缩, 得到目标化合物 (2.2g, 95%)。 (2.2g, 95%)。 <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sup>6</sup>): δ7.98-7.99 (m, 1H), 7.36-7.40 (m, 2H), 7.12-7.16 (m, 2H), 6.89-7.03 (m, 3H), 5.1 (s, 2H), 3.81-3.80 (s, 3H)。 LC-MS: 342.2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0252] 下列中间体是按照中间体4的合成规程通过适当地更改反应物、试剂量、溶剂和反应条件制备的。

中间体编号	结构	表征数据
[0253]		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sup>6</sup> ): δ 8.07 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.39 - 7.42 (m, 2H), 6.96 - 6.99 (m, 2H), 5.2 (s, 2H), 3.81-3.76 (s, 3H).
		LC-MS: 264.2 [M+H] <sup>+</sup>

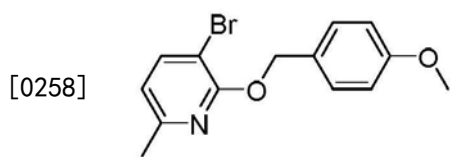
[0254] 中间体7:3-碘-2-((4-甲氧基苄基)氧基)吡啶的合成



[0256] 向2-氯-3-碘吡啶 (1g, 4.1mmol) 和(4-甲氧基苄基) 甲醇 (0.57g, 4.1mmol) 在THF (10mL) 中的混合物添加叔丁醇钾 (0.7g, 6.2mmol), 然后在密封管中加热至100°C, 持续2小时。将反应混合物冷却至室温, 用乙酸乙酯稀释, 再用水洗涤。分离有机层, 在硫酸钠上干燥, 并进行过滤和浓缩, 得到目标化合物 (1.75g)。在不进行进一步提纯的情况下, 将该化合

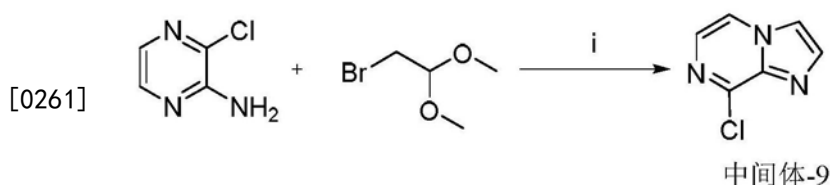
物直接用于下一步骤。LC-MS:342.1[M+H]<sup>+</sup>。

[0257] 中间体8:3-溴-2-((4-甲氧基苄基)氧基)-6-甲基吡啶的合成



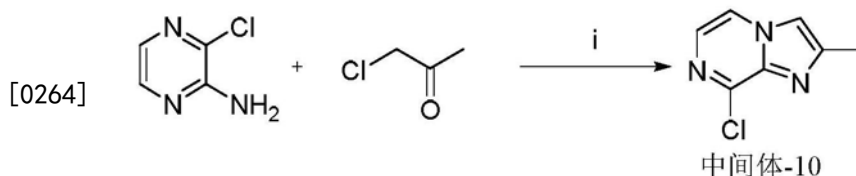
[0259] 该中间体是使用与中间体7合成规程类似的规程制备的。

[0260] 中间体9:8-氯咪唑并[1,2-a]吡嗪的合成



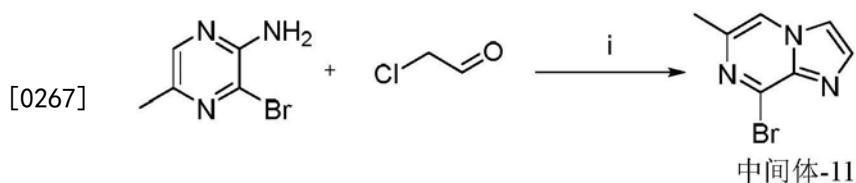
[0262] 向48%的氢溴酸与水(0.5mL+5mL)混合溶液中添加2-溴-1,1-二甲氧基乙烷(3.7g,19.3mmol),回流1小时。将反应混合物冷却至室温,并使用乙酸乙酯萃取。分离有机层,在硫酸钠上干燥,并进行过滤和浓缩,得到残留物。将该残留物在1,2-二甲氧基乙烷中溶解,然后添加到3-氯吡嗪-2-胺(1g,7.7mmol)与48%的溴化氢水溶液(0.15mL)的混合溶液中,回流3小时。冷却反应混合物,过滤形成的深色固体,用水洗涤并干燥,得到目标化合物。LC-MS:154.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0263] 中间体10:8-氯-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪的合成



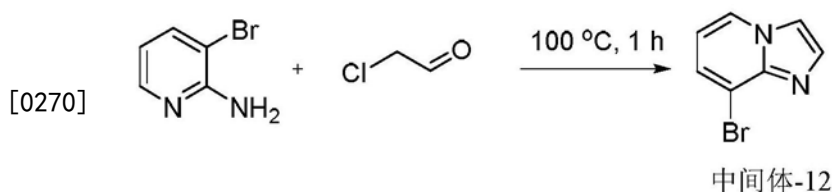
[0265] 将3-氯吡嗪-2-胺(2g,15.4mmol)与1-氯丙-2-酮(4mL)的混合物在密封管中加热到90℃,持续16小时。然后将反应混合物冷却至室温,过滤形成的固体,用乙醚洗涤并干燥,得到目标化合物(1.4g,53%)。LC-MS:168.3[M+H]<sup>+</sup>。

[0266] 中间体11:8-溴-6-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪的合成



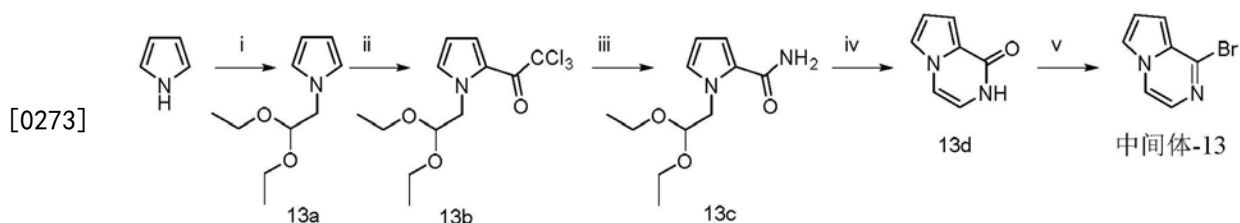
[0268] 将3-溴-5-甲基吡嗪-2-胺(1g,5.3mmol)与氯乙醛(5mL)的混合物加热到100℃,持续1小时。然后将反应混合物冷却至室温,用乙酸乙酯稀释,再用水洗涤。在硫酸钠上干燥有机层,并进行过滤和浓缩,得到残留物。通过快速色谱法(使用20%的乙酸乙酯/己烷溶液)对残留物进行提纯,得到纯净的目标化合物(0.6g,53%)。(0.6g,53%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,DMSO-d<sup>6</sup>):δ8.40(d,J=0.9Hz,1H),8.02(d,J=0.6Hz,1H),7.79(d,J=0.9Hz,1H),2.37(s,3H)。

[0269] 中间体12:8-溴咪唑并[1,2-a]吡啶的合成



[0271] 8-溴咪唑并[1,2-a]吡啶是按照与中间体10合成规程相似的规程通过适当地更改反应物、试剂量、溶剂和反应条件制备的。LC-MS:197.2[M]<sup>+</sup>。

[0272] 中间体13:溴吡咯并[1,2-a]吡嗪的合成



[0274] 步骤i:合成1-(2,2-二乙氧基乙基)-1H-吡咯

[0275] 在0℃的温度下,向1H-吡咯(20g,298mmol)的DMF(200mL)溶液添加60%的氢氧化钠(10.7g,447mmol)溶液,使该溶液回暖至室温并在室温下搅拌10-15分钟,再冷却至0℃。向该混合物中滴加2-溴-1,1-二乙氧基乙烷(58.5g,298mmol)。使反应混合物逐渐回暖至室温,再加热到70℃,持续6小时。加冰水淬灭反应,再用乙酸乙酯萃取。在无水硫酸钠上干燥有机部分,并进行过滤和浓缩,得到残留物,然后通过柱色谱法(使用10%的乙酸乙酯/己烷溶液作为洗脱液)对残留物进行提纯,得到目标化合物(25g,45.8%)。45.8%。LC-MS:184.0[M+H]<sup>+</sup>。

[0276] 步骤ii:合成2,2,2-三氯-1-(1-(2,2-二乙氧基乙基)-1H-吡咯-2-基)乙-1-酮

[0277] 向1-(2,2-二乙氧基乙基)-1H-吡咯(25g,136.6mmol)和2,6-二甲基吡啶(16g,150mmol)在氯仿(250mL)中的经过搅拌的混合物添加三氯乙酰氯(27g,150mmol),持续6小时。然后将反应混合物在室温下搅拌12小时。减压蒸发挥发物,得到粗品化合物,再通过柱色谱法(使用10%的乙酸乙酯/己烷溶液作为洗脱液)对粗品化合物进行提纯,得到目标化合物(25g,56%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>):δ7.54-7.56(m,1H),7.09-7.10(m,1H),6.22-6.25(m,1H),4.63-4.66(m,3H),4.39-4.40(m,2H),3.60-3.70(m,2H),3.41-3.49(m,2H),1.12-1.16(t,J=6.9Hz,6H)。

[0278] 步骤iii:合成1-(2,2-二乙氧基乙基)-1H-吡咯-2-甲酰胺

[0279] 在0℃的温度下,将2,2,2-三氯-1-(1-(2,2-二乙氧基乙基)-1H-吡咯-2-基)乙-1-酮(25g,76mmol)缓慢添加到氢氧化铵(125mL)与乙酸乙酯(270mL)的混合物中。将反应混合物在室温下搅拌16小时。再将反应混合物萃取到乙酸乙酯中。在硫酸钠上干燥有机层,并进行过滤和浓缩,得到残留物,然后通过柱色谱法(使用30%的乙酸乙酯/己烷溶液)对残留物进行提纯,得到目标化合物(8g,46.2%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):δ7.47(br s,1H),6.84-6.86(m,1H),6.78-6.80(m,1H),5.96-5.98(m,1H),4.59-4.63(m,3H),4.30-4.32(m,2H),3.52-3.60(m,2H),3.29-3.21-3.29(m,2H),0.9-1.02(m,6H)。

[0280] 步骤iv:合成吡咯并[1,2-a]吡嗪-1(2H)-酮

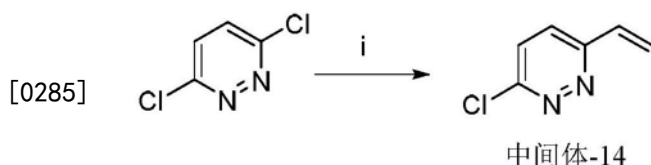
[0281] 加热1-(2,2-二乙氧基乙基)-1H-吡咯-2-甲酰胺(3g,13.2mmol)与乙酸(30mL)的

混合物,回流6小时。然后将反应混合物冷却至室温,蒸发挥发物,得到残留物。向残留物中添加乙醚,得到固体。对此固体进行过滤,并用乙醚洗涤,得到纯净的目标化合物(1.7g, 96.5%)。LC-MS:135.4[M+H]<sup>+</sup>。

[0282] 步骤v:溴吡咯并[1,2-a]吡嗪的合成

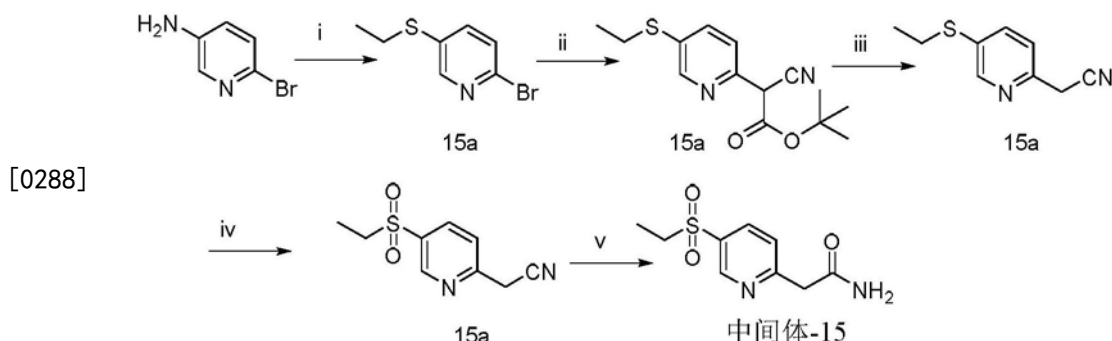
[0283] 向吡咯并[1,2-a]吡嗪-1(2H)-酮(2.5g, 18.6mmol)与乙腈(25mL)的混合物中添加POBr<sub>3</sub>(10.5g, 37mmol)并加热到80℃,持续3小时。将反应混合物缓慢倒入冰冷的水中,使用氢氧化铵水溶液中和,再萃取到乙酸乙酯中。在无水硫酸钠上干燥有机层,并进行过滤和浓缩,得到残留物,然后通过柱色谱法(使用30%的乙酸乙酯/己烷溶液作为洗脱液)对残留物进行提纯,得到目标化合物(1.8g, 50%)。LC-MS:198.9[M+2H]<sup>+</sup>。

[0284] 中间体14:3-氯-6-乙烯基吡嗪的合成



[0286] 用氮气对3,6-二氯吡嗪(5g, 33.5mmol)、乙烯基硼酸频哪醇酯(5.1g, 40.3mmol)和碳酸钾(13.8g, 100.5mmol)在1,4-二氧六环(50mL)与水(20mL)混合溶液中的经过搅拌的混合物进行脱气,持续15分钟。然后添加Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(245.1mg, 0.4mmol),并将该混合物加热到80℃,持续3小时。将反应混合物冷却至室温,分离水层。在Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥有机部分,并进行过滤和浓缩,得到残留物。通过快速色谱法(使用SiO<sub>2</sub>和40%的乙酸乙酯/己烷溶液)对残留物进行提纯,得到目标化合物。LC-MS:140.9[M+H]<sup>+</sup>。

[0287] 中间体15:2-(5-(乙基磺酰基)吡啶-2-基)乙酰胺的合成



[0289] 步骤i:合成2-溴-5-(乙硫基)吡啶

[0290] 在60℃的温度下,向3-氨基-6-溴吡啶(5.5g, 31.8mmol)和二乙基二硫醚(5.83g, 47.7mmol)的EDC(50mL)溶液滴加90%的亚硝酸叔丁酯(5.5g, 47.7mmol),并在相同的温度下持续搅拌1小时。用水和浓盐水洗涤反应混合物,然后在无水硫酸钠上干燥并进行减压蒸发,得到粗品。通过柱色谱法(使用60-120目的硅胶柱和0-12%的EtOAc/己烷溶液)对粗品进行提纯,得到2-溴-5-(乙硫基)吡啶(3.5g, 51%)。3.5g, 51%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.30(d, J=2.7Hz, 1H), 7.47-7.51(m, 1H), 7.38-7.41(m, 1H), 2.91-2.98(m, 2H), 1.34(t, J=7.2Hz, 3H); LC-MS:220.0[M+2H]<sup>+</sup>。

[0291] 步骤ii:合成叔丁基-2-氰基-2-(5-(乙硫基)吡啶-2-基)乙酸酯

[0292] 在密封管中,向2-溴-5-(乙硫基)吡啶(7.0g, 25.1mmol)、叔丁基-2-氰基乙酸酯(6.49g, 50.2mmol)和碳酸铯(24.53g, 75.3mmol)在二氧六环(100mL)中的经过脱气的混合

物添加碘化亚铜(0.96g,5.02mmol)和吡啶-2-羧酸(1.24g,10.04mmol)。拧紧密封管的螺旋盖。将密封管的容纳物在110℃的温度下搅拌6小时。将反应混合物冷却至室温,并通过寅式盐垫过滤。蒸发滤出液并减压干燥,然后通过柱色谱法(使用60-120目的硅胶柱和10-30%的乙酸乙酯/己烷溶液)进行提纯,得到叔丁基-2-氰基-2-(5-(乙硫基)吡啶-2-基)乙酸酯(5g,71%)。(5g,71%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>): $\delta$ 14.02(br s,1H),7.60-7.63(m,1H),7.53-7.57(m,1H),7.23-7.24(m,1H),2.76-2.83(m,2H),1.53(s,9H),1.28(t,J=7.2Hz,3H);LC-MS:222.9[M-56+H]<sup>+</sup>。

[0293] 步骤iii:合成2-(5-(乙硫基)吡啶-2-基)乙腈

[0294] 向叔丁基-2-氰基-2-(5-(乙硫基)吡啶-2-基)乙酸酯(5g,17.9mmol)的DCM(25mL)溶液添加三氟乙酸(25mL)。将反应混合物在室温下搅拌6小时。减压蒸发挥发物,得到残留物。在水和DCM之间分配残留物。用浓盐水洗涤有机层,然后在无水硫酸钠上干燥并进行减压蒸发,得到粗品。通过柱色谱法(使用60-120目的硅胶柱和20-50%的EtOAc/己烷溶液)对粗品进行提纯,得到2-(5-(乙硫基)吡啶-2-基)乙腈(1.4g,44%)。(1.4g,44%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>): $\delta$ 8.51(d,J=2.4Hz,1H),7.65-7.68(m,1H),7.36(d,J=7.8Hz,1H),3.91(s,2H),2.93-3.00(m,2H),1.35(t,J=7.2Hz,3H);LC-MS:178.8[M+H]<sup>+</sup>。

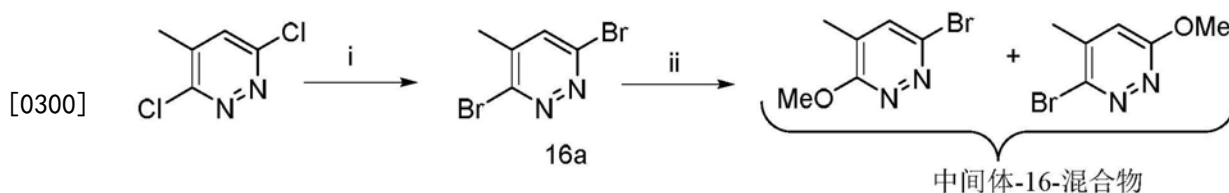
[0295] 步骤iv:合成2-(5-(乙基磺酰基)吡啶-2-基)乙腈

[0296] 在0℃的温度下,向2-(5-(乙硫基)吡啶-2-基)乙腈(1.3g,7.3mmol)的DCM(50mL)溶液缓慢添加间氯过氧苯甲酸(~77%,3.6g,16.1mmol)。使反应混合物回暖至室温,并在室温下搅拌12小时。通过寅式盐垫过滤反应混合物。用水、饱和碳酸氢钠水溶液和浓盐水洗涤滤出液。然后在无水硫酸钠上干燥有机层并进行减压蒸发,得到粗品。通过柱色谱法(使用60-120目的硅胶柱和10-30%的EtOAc/己烷溶液)对粗品进行提纯,得到2-(5-(乙基磺酰基)吡啶-2-基)乙腈(1.14g,75%)。(1.14g,75%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>): $\delta$ 9.08(d,J=2.4Hz,1H),8.4-8.27(m,1H),7.70(d,J=8.1Hz,1H),4.08(s,2H),3.15-3.26(m,2H),1.36(t,J=7.2Hz,3H);LC-MS:211.0[M+H]<sup>+</sup>。

[0297] 步骤v:2-(5-(乙基磺酰基)吡啶-2-基)乙酰胺的合成

[0298] 将2-(5-(乙基磺酰基)吡啶-2-基)乙腈(1.05g,5.0mmol)与90%的硫酸水溶液(5.0mL)的混合物在70℃的温度下搅拌1.5小时。将反应混合物冷却至室温,使用饱和氢氧化铵水溶液中和,再用10%的甲醇/氯仿溶液萃取。在无水硫酸钠上干燥有机层并进行减压蒸发,得到2-(5-(乙基磺酰基)吡啶-2-基)乙酰胺(0.7g,61%)。(0.7g,61%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>): $\delta$ 8.92(d,J=2.4Hz,1H),8.20-8.24(m,1H),7.61-7.64(m,2H),7.10(br s,1H),3.74(s,2H),3.35-3.42(m,2H),1.55(t,J=7.2Hz,3H);LC-MS:229.0[M+H]<sup>+</sup>。

[0299] 中间体16(混合物):6-溴-3-甲氧基-4-甲基吡嗪和3-溴-6-甲氧基-4-甲基吡嗪的合成



[0301] 步骤i:合成3,6-二溴-4-甲基吡嗪

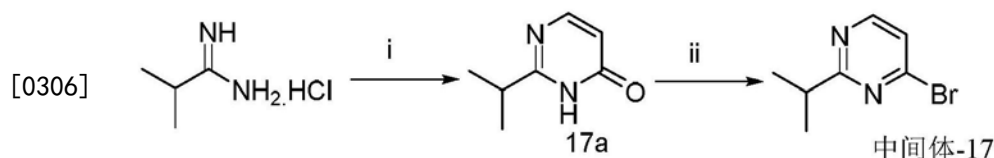
[0302] 将3,6-二氯-4-甲基吡嗪(10g,61.3mmol)在30-33%的溴化氢/乙酸溶液(200mL)

中的悬浮液在室温下搅拌24小时。通过过滤收集沉淀物。使沉淀物在DCM中悬浮,并使用饱和碳酸氢钠水溶液中和。分离有机层,用浓盐水洗涤,然后在无水硫酸钠上干燥并进行减压蒸发,得到3,6-二溴-4-甲基吡嗪(6.8g,44%)。(6.8g,44%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>): $\delta$ 7.50(d,J=1.2Hz,1H),2.41(d,J=0.6Hz,3H);LC-MS:253.1[M+3H]<sup>+</sup>。

[0303] 步骤ii:6-溴-3-甲氧基-4-甲基吡嗪和3-溴-6-甲氧基-4-甲基吡嗪的合成

[0304] 向3,6-二溴-4-甲基吡嗪(4.7g,18.7mmol)的THF(25mL)与甲醇(25mL)混合溶液中添加甲醇钠(2.35g,37.4mmol),并在25°C的温度下搅拌2小时。减压蒸发挥发物,得到残留物。在乙酸乙酯和水之间分配残留物。分离有机层,用浓盐水洗涤,然后在无水硫酸钠上干燥并进行减压蒸发,得到6-溴-3-甲氧基-4-甲基吡嗪和3-溴-6-甲氧基-4-甲基吡嗪的混合物(3.5g,89%)。(3.5g,89%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>): $\delta$ 7.31(d,J=0.9Hz,1H),6.80(d,J=0.6Hz,1H),4.10(s,3H),4.07(s,3H),2.34(d,J=1.2Hz,3H),2.20(d,J=0.9Hz,1H);LC-MS:205.1[M+3H]<sup>+</sup>。

[0305] 中间体17:4-溴-2-异丙基嘧啶的合成



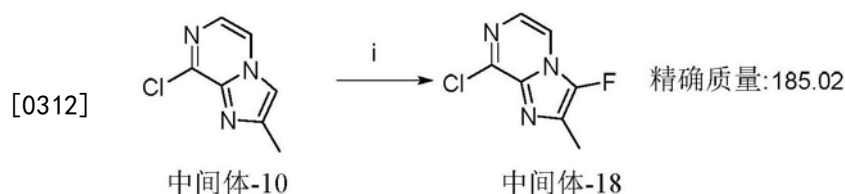
[0307] 步骤i:合成2-异丙基嘧啶-4(3H)-酮

[0308] 将3-甲氧基丙烯酸甲酯(4.0g,34.4mmol)、盐酸异丁脒(12.64g,103.2mmol)和碳酸钾(15.2g,110.1mmol)在乙醇(50mL)中的混合物在85°C的温度下搅拌10小时。通过滤垫过滤反应混合物。减压蒸发滤出液,得到2-异丙基嘧啶-4(3H)-酮(4.0g,84%)。(4.0g,84%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>): $\delta$ 12.37(br s,1H),7.84(d,J=6.6Hz,1H),6.14(d,J=6.6Hz,1H),2.71-2.83(m,1H),0.97(d,J=6.9Hz,6H);LC-MS:138.9[M+H]<sup>+</sup>。

[0309] 步骤ii:4-溴-2-异丙基嘧啶的合成

[0310] 向2-异丙基嘧啶-4(3H)-酮(2.0g,14.5mmol)在乙腈(30mL)中的悬浮液添加三溴氧化磷(6.24g,21.75mmol)。将反应混合物在90°C的温度下搅拌1小时。减压蒸发得到的透明溶液,得到残留物。在水和乙酸乙酯之间分配残留物。用浓盐水洗涤有机层,然后在无水硫酸钠上干燥并进行减压蒸发,得到粗品。通过柱色谱法(使用60-120目的硅胶柱和10-30%的EtOAc/己烷溶液)对粗品进行提纯,得到4-溴-2-异丙基嘧啶(1.85g,59%)。(1.85g,59%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>): $\delta$ 8.34(d,J=5.4Hz,1H),7.34(d,J=5.1Hz,1H),3.15-3.24(m,1H),1.35(d,J=6.6Hz,6H);LC-MS:203.2[M+2H]<sup>+</sup>。

[0311] 中间体18:8-氯-3-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪的合成

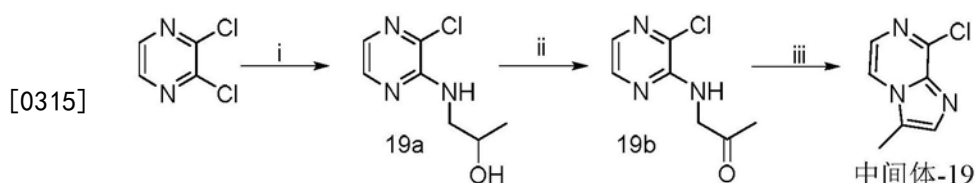


[0313] 在0°C的温度下,向8-氯-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪(2.5g,14.9mmol)的乙腈(25mL)溶液添加Selectfluor(5.3g,14.9mmol)的THF:水(1:1,25mL)溶液,持续20分钟。使反应混合物回暖至室温,并在室温下搅拌72小时。对反应混合物进行减压浓缩,得到残留



物。在乙酸乙酯和水之间分配残留物。用浓盐水洗涤有机层,然后在无水硫酸钠上干燥并进行减压蒸发,得到粗品。通过柱色谱法(使用60-120目的硅胶柱和0-30%的乙酸乙酯/己烷溶液)对粗品进行提纯,得到8-氯-3-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪(0.8g,27%)。<sup>1</sup>H NMR (300MHz,CDCl<sub>3</sub>): $\delta$ 7.82(d,J=4.5Hz,1H),7.70(d,J=4.5Hz,1H),2.51(s,3H);LC-MS:186.2[M+H]<sup>+</sup>

[0314] 中间体19:8-氯-3-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪的合成



[0316] 步骤i:合成1-((3-氯吡嗪-2-基)氨基)丙-2-醇

[0317] 使2,3-二氯吡嗪(29g,194mmol)和2-羟基-1-丙胺(29g,400mmol)在二氧六环(100mL)中的混合物在氮气环境中回流7小时,并对溶剂进行真空蒸发。在氯仿和水之间分配残留物,用水洗涤氯仿层,然后在硫酸钠上干燥,并进行过滤和真空浓缩,得到1-((3-氯吡嗪-2-基)氨基)丙-2-醇作为油,通过柱色谱法(使用230-400目的硅胶柱和10-30%的己烷/乙酸乙酯溶液)对其进行提纯,得到1-((3-氯吡嗪-2-基)氨基)丙-2-醇(29g,80.5%)。LC-MS:188.3[M+H]<sup>+</sup>。

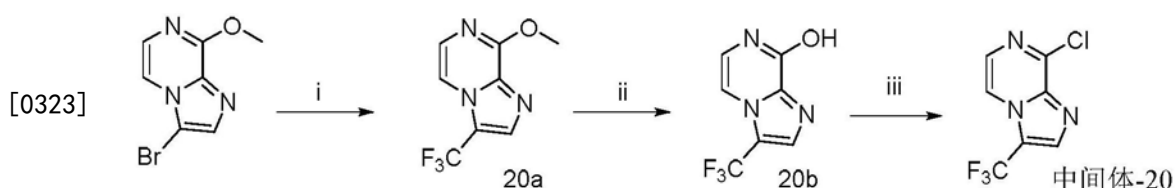
[0318] 步骤ii:合成1-((3-氯吡嗪-2-基)氨基)丙-2-酮

[0319] 将乙二酰氯(23.3g,140mmol)的DCM(100ml)溶液在氮气环境中冷却至-78℃。在-78℃的温度下,向反应混合物中添加DMSO(28.5g,366mmol)并搅拌10分钟。在相同的温度下,向反应混合物中添加1-((3-氯吡嗪-2-基)氨基)丙-2-醇(26.4g,140mmol)的DCM(150ml)溶液,搅拌45分钟,再添加TEA(71.0g,700mmol)并在室温下搅拌3小时。用300g的冰处理反应混合物,再用DCM萃取。用水洗涤DCM萃取物,然后在硫酸钠上干燥,并进行过滤和减压浓缩,得到1-((3-氯吡嗪-2-基)氨基)丙-2-酮(22g,84%)。<sup>1</sup>HNMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>): $\delta$ 7.93(d,J=2.7Hz,1H),7.64(d,J=3.0Hz,1H),6.00(bars,1H),4.34(t,J=4.8Hz,2H)2.29(s,3H),LC-MS:186.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0320] 步骤iii:8-氯-3-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪的合成

[0321] 将1-((3-氯吡嗪-2-基)氨基)丙-2-酮(11g,59mmol)、TFA(22.5ml)和三氟甲磺酸酐(35ml)的混合物在室温下搅拌2小时。减压蒸发挥发物,得到残留物。用DCM萃取残留物,用水洗涤DCM萃取物,然后在硫酸钠上干燥,并进行过滤和真空浓缩,得到8-氯-3-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪(7.9g,80%)。<sup>1</sup>HNMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>): $\delta$ 8.46(d,J=4.8Hz,1H),7.76(d,J=4.4Hz,1H),7.68(s,1H),2.23(s,3H),LC-MS:168.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0322] 中间体20:8-氯-3-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪的合成



[0324] 步骤i:合成8-甲氧基-3-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪

[0325] 向经过充分搅拌的氟化银 (3.4g, 26.5mmol) 的DMF (20ml) 溶液添加三氟甲基三甲基硅烷, 在室温下搅拌0.5小时。向反应混合物中添加铜 (2.4g, 39.0mmol), 在室温下搅拌4小时。再添加3-溴-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡嗪 (5.5g, 24.1mmol), 在90℃的温度下搅拌5小时。冷却反应混合物, 并在乙酸乙酯和水之间进行分配。用水和浓盐水洗涤有机层, 然后在无水硫酸钠上干燥, 并进行减压浓缩, 得到粗品。通过柱色谱法 (使用60-120目的硅胶柱和10-20%的EtOAc/己烷溶液) 对粗品进行提纯, 得到8-甲氧基-3-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪 (1.5g, 29%)。LC-MS: 218.3[M+H]<sup>+</sup>。

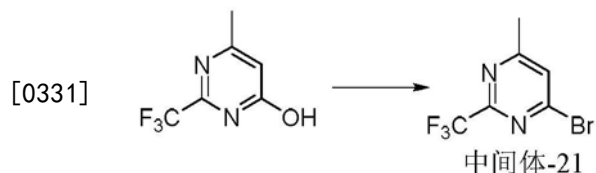
[0326] 步骤ii: 合成3-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-醇

[0327] 在48%的溴化氢水溶液 (10mL) 中溶解8-甲氧基-3-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪 (1.5g, 7.0mmol), 并在60℃的温度下搅拌2小时。减压蒸发挥发物, 得到残留物。用10%的碳酸氢钠溶液中和残留物, 再用乙酸乙酯萃取。用水和浓盐水洗涤有机层, 然后在无水硫酸钠上干燥, 并进行减压浓缩, 得到3-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-醇 (0.85g, 7%)。LC-MS: 204.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0328] 步骤iii: 8-氯-3-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪的合成

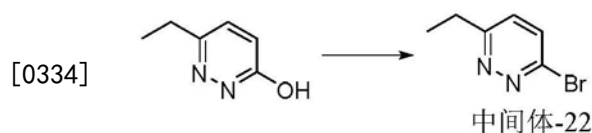
[0329] 将3-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-醇 (0.8g, 3.9mmol)、三氯氧磷 (10mL) 和N,N-二甲基苯胺 (0.1mL) 的混合物在130℃的温度下搅拌2小时。减压蒸发挥发物, 得到残留物。用10%的碳酸氢钠溶液中和残留物, 再用乙酸乙酯萃取。用水和浓盐水洗涤有机层, 然后在无水硫酸钠上干燥, 并进行减压蒸发, 得到8-氯-3-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪 (0.54g, 63%)。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ8.70 (d, J=4.5Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.98 (d, J=4.8Hz, 1H); LC-MS: 222.2[M+2H]<sup>+</sup>。

[0330] 中间体21: 4-溴-6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶的合成



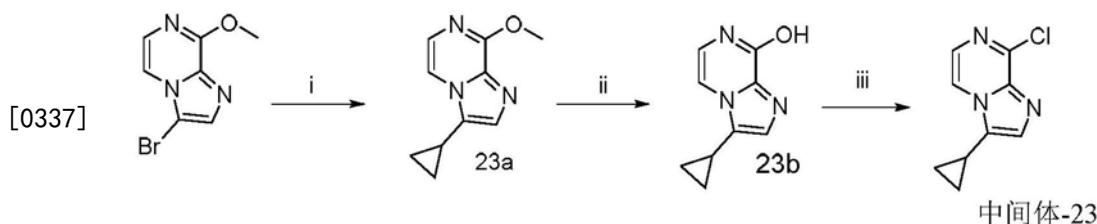
[0332] 将6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-醇 (0.4g, 2.3mmol) 和三溴氧磷 (3.9g, 0.013.8mmol) 在乙腈 (20mL) 中的悬浮液在90℃的温度下搅拌2小时。减压浓缩挥发物, 得到残留物。用10%的碳酸氢钠溶液中和残留物, 再用乙酸乙酯萃取。用水和浓盐水洗涤有机层, 然后在无水硫酸钠上干燥, 并进行减压蒸发, 得到4-溴-6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶 (0.38g, 70%)。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ7.59 (s, 1H), 2.62 (s, 3H)。

[0333] 中间体22: 3-溴-6-乙基吡嗪的合成



[0335] 将6-乙基吡嗪-3-醇 (6.0g, 48.3mmol) 和三溴氧磷 (28g, 9.7mmol) 在乙腈 (60mL) 中的悬浮液在90℃的温度下搅拌2小时。减压蒸发挥发物, 得到残留物。用10%的碳酸氢钠溶液中和残留物, 再用乙酸乙酯萃取。用水和浓盐水洗涤有机层, 然后在无水硫酸钠上干燥, 并进行减压浓缩, 得到粗品。通过柱色谱法 (使用230-400目的硅胶柱和0-15%的EtOAc/己烷溶液) 对粗品进行提纯, 得到3-溴-6-乙基吡嗪 (3.8g, 42%)。LC-MS: 186.8[M+H]<sup>+</sup>。

[0336] 中间体23:8-氯-3-环丙基咪唑并[1,2-a]吡嗪的合成



[0338] 步骤i:合成3-环丙基-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡嗪

[0339] 向经过脱气的3-溴-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡嗪(1.4g,6.2mmol)、环丙基硼酸(0.8g,9.3mmol)和磷酸钾(4.6g,21.5mmol)与水(5ml)和甲苯(30ml)的混合物中添加乙酸钡和三环己基膦。将产生的反应混合物在90℃的温度下搅拌12小时。冷却反应混合物,并在乙酸乙酯和水之间进行分配。用浓盐水洗涤有机层,然后在无水硫酸钠上干燥,并进行减压浓缩,得到粗品。通过柱色谱法(使用230-400目的硅胶柱和10-30%的EtOAc/己烷溶液)对粗品进行提纯,得到3-环丙基-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡嗪(1.0g,91%)。(1.0g,91%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,CDC13): $\delta$ 7.79(d,J=4.8Hz,1H),7.41(d,J=4.8Hz,1H),7.33(s,1H),4.13(s,3H),1.84-1.83(m,1H),1.07-1.02(m,2H)0.77-0.73(m,2H);LC-MS:190.3[M+H]<sup>+</sup>。

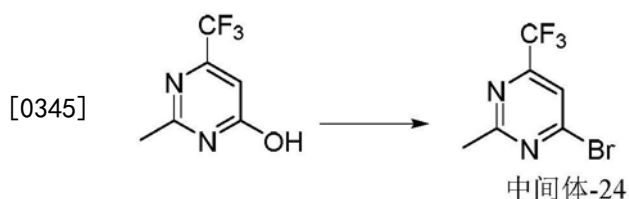
[0340] 步骤ii:步骤ii的合成过程:合成3-环丙基咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-醇

[0341] 在48%的溴化氢水溶液(10mL)中溶解3-环丙基-8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡嗪(1.2g,6.0mmol),并在60℃的温度下搅拌2小时。减压蒸发挥发物,得到残留物。将残留物与甲苯共沸,得到3-环丙基咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-醇(1.0g,91%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,DMSO-d<sub>6</sub>): $\delta$ 12.25(br s,1H),7.85(s,1H),7.76(d,J=4.2Hz,1H),7.36(t,J=5.7Hz,1H),2.10-2.05(m,1H),1.08-1.02(m,2H)0.82-0.77(m,2H);LC-MS:176.3[M+H]<sup>+</sup>。

[0342] 步骤iii:8-氯-3-环丙基咪唑并[1,2-a]吡嗪的合成

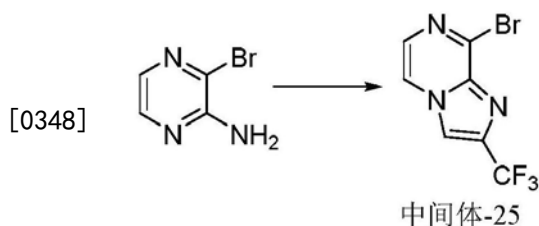
[0343] 将3-环丙基咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-醇(1.0g,5.7mmol)、三氯氧磷(15mL)和N,N-二甲基苯胺(0.1mL)的混合物在130℃的温度下搅拌2小时。减压蒸发挥发物,得到残留物。用10%的碳酸氢钠溶液中和残留物,再用乙酸乙酯萃取。用水和浓盐水洗涤有机层,然后在无水硫酸钠上干燥,并进行减压蒸发,得到8-氯-3-环丙基咪唑并[1,2-a]吡嗪(0.42g,38%)。LC-MS:194.3[M+H]<sup>+</sup>。

[0344] 中间体24:4-溴-2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶的合成



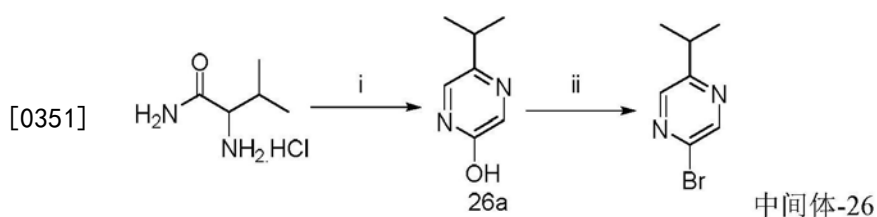
[0346] 将6-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-4-醇(3.0g,16.8mmol)和三溴氧磷(19.3g,67.3mmol)在乙腈(30mL)中的悬浮液在80℃的温度下搅拌6小时。减压浓缩挥发物,得到残留物。用10%的碳酸氢钠溶液中和残留物,再用乙酸乙酯萃取。用水和浓盐水洗涤有机部分,然后在无水硫酸钠上干燥,并进行减压蒸发,得到4-溴-2-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶(2.5g,62.5%)。LC-MS:243.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0347] 中间体25:8-溴-2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪的合成



[0349] 向2-氨基-3-溴吡啶 (2.5g, 19.3mmol) 在DME (20mL) 中的悬浮液添加3-溴-1,1,1-三氟丙酮 (13.7g, 72.0mmol) 和4Å 分子筛 (1.0g)。将反应混合物在90℃的温度下搅拌4小时,再加水 (25mL) 淬灭。用乙酸乙酯萃取该混合物。用浓盐水 (10mL) 洗涤合并的有机层,然后在无水硫酸钠上干燥,并进行减压浓缩,得到8-氯-2-三氟甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶 (0.8g, 25%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ8.13-8.10 (m, 2H), 7.84-7.82 (m, 1H); LC-MS: 268.3.0 [M+2H]<sup>+</sup>。

[0350] 中间体26:2-溴-5-异丙基吡嗪的合成



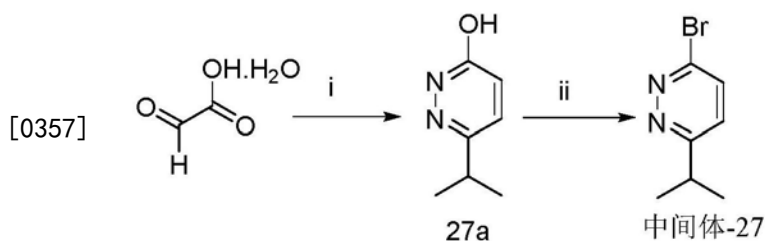
[0352] 步骤i:合成5-异丙基吡嗪-2-醇

[0353] 在-40℃的温度下,向2-氨基-3-甲基丁酰胺盐酸盐 (14.5g, 95.3mmol) 的甲醇 (140mL) 与水 (140mL) 混合溶液滴加40% (按重量计算) 的乙二醛水溶液 (15mL)。将反应混合物在-40℃的温度下搅拌5分钟,然后添加50%的氢氧化钠水溶液 (14.5mL)。将产生的混合物在室温下搅拌18小时。将该溶液冷却至0℃,先后添加浓盐酸 (17.5mL) 和碳酸氢钠 (21.8g)。将反应混合物在室温下搅拌5分钟,再添加额外的碳酸氢钠 (21.8g)。在搅拌20分钟后,过滤反应混合物。用乙酸乙酯萃取滤出液。用水和浓盐水洗涤有机层,然后在无水硫酸钠上干燥,并进行减压蒸发,得到5-异丙基吡嗪-2-醇 (4.5g, 34%)。 (4.5g, 34%) LC-MS: 139.0 [M+H]<sup>+</sup>。

[0354] 步骤ii:2-溴-5-异丙基吡嗪的合成

[0355] 将5-异丙基吡嗪-2-醇 (4.5g, 32.0mmol) 和三溴氧磷 (27g, 94.0mmol) 在乙腈 (45mL) 中的悬浮液在90℃的温度下搅拌3小时。减压蒸发挥发物,得到残留物。用10%的碳酸氢钠溶液中和残留物,再用乙酸乙酯萃取。用水和浓盐水洗涤有机层,然后在无水硫酸钠上干燥,并进行减压蒸发,得到2-溴-5-异丙基吡嗪 (4.2g, 64%)。 (4.2g, 64%) .LC-MS: 200.9 [M+H]<sup>+</sup>。

[0356] 中间体27:3-溴-6-异丙基吡嗪的合成



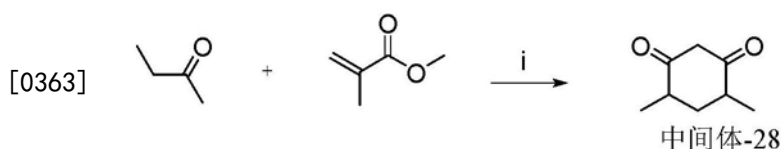
[0358] 步骤i:合成6-异丙基吡嗪-3-醇

[0359] 将乙醛酸一水合物 (15.0g, 163.0mmol) 和甲基异丙基酮 (52ml) 的混合物加热到 120℃, 持续2小时。将反应混合物冷却至40℃, 添加水 (60ml) 和氨水 (100ml)。用DCM萃取反应混合物。向水相中添加水合肼 (8.2g, 163.0mmol), 回流18小时, 再冷却至室温。将反应物料萃取到DCM中, 用浓盐水洗涤有机层, 然后在无水硫酸钠上干燥, 并进行减压蒸发, 得到粗品 (6.5g, 30%)。LC-MS: 139.2 [M+H]<sup>+</sup>。

[0360] 步骤ii:3-溴-6-异丙基吡嗪的合成

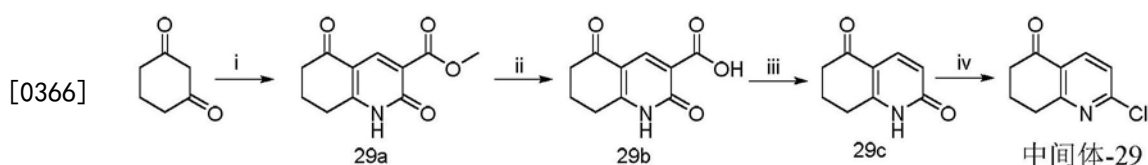
[0361] 将6-异丙基吡嗪-3-醇 (6.5g, 47.0mmol) 和三溴氧磷 (25g, 87.0mmol) 在乙腈 (15mL) 中的悬浮液在130℃的温度下搅拌2小时。将反应混合物倒入冰冷的水中, 并用乙酸乙酯萃取。用水和浓盐水洗涤有机层, 然后在无水硫酸钠上干燥, 并进行减压蒸发, 得到3-溴-6-异丙基吡嗪 (2.5g, 26.5%)。LC-MS: 203.1 [M+2H]<sup>+</sup>。

[0362] 中间体28:4,6-二甲基环己烷-1,3-二酮的合成



[0364] 将叔丁醇钾 (15.45g, 13.8mmol) 的干THF (500mL) 溶液冷却至0℃, 添加丁-2-酮 (10.0g, 13.8mmol) 和甲基丙烯酸甲酯 (11.6g, 13.8mmol) 的干THF溶液, 持续30分钟。然后使反应混合物逐渐回暖至室温, 搅拌2小时。加冰水淬灭反应, 再用2N的盐酸将其pH值调节为4。用乙酸乙酯萃取该混合物, 在无水硫酸钠上干燥合并的有机部分, 并进行过滤和浓缩, 得到目标化合物 (8g)。LC-MS: 141.1 [M]<sup>+</sup>

[0365] 中间体29:2-氯-7,8-二氢喹啉-5(6H)-酮的合成



[0367] 步骤i:合成2,5-二氧化-1,2,5,6,7,8-六氢喹啉-3-羧酸甲酯

[0368] 将环己烷-1,3-二酮 (200g, 1785mmol) 和DMF-DMA (201.8g, 1785mmol) 的DCM (2L) 溶液在室温下搅拌1小时。将反应混合物冷却至室温, 减压蒸发挥发物, 得到黄色固体。将此固体在甲醇中溶解, 添加氰乙酸甲酯 (130g, 1149mmol) 并回流12小时。将反应混合物冷却至室温, 过滤形成的固体, 再用冷甲醇洗涤, 得到目标化合物 (160g, 54%)。LC-MS: 222.0 [M+H]<sup>+</sup>。

[0369] 步骤ii:合成2,5-二氧化-1,2,5,6,7,8-六氢喹啉-3-羧酸

[0370] 向2,5-二氧化-1,2,5,6,7,8-六氢喹啉-3-羧酸甲酯 (10g, 45.2mmol) 与MeOH/THF (1:1) 溶液 (200ml) 的混合物中添加氢氧化锂 (9.4g, 226mmol) 的水溶液 (100mL)。然后将反应混合物加热到80℃, 持续2小时, 得到透明溶液。将反应混合物冷却至室温, 减压蒸发溶剂。用稀盐酸酸化含水部分, 使其pH值达到4。过滤形成的固体, 用水洗涤并干燥, 得到目标化合物 (8.5g, 91.3%)。LC-MS: 208.2 [M+H]<sup>+</sup>。

[0371] 步骤iii:合成7,8-二氢喹啉-2,5(1H,6H)-二酮

[0372] 将2,5-二氧化-1,2,5,6,7,8-六氢喹啉-3-羧酸 (8.5g, 1mmol) 置于装有冷凝器的圆底烧瓶中并在加热罩内加热, 直到其融化。然后将熔化的反应混合物冷却至室温, 并在

10%的甲醇/DCM溶液中溶解。对该溶液进行过滤并浓缩滤出液,得到目标化合物(5g, 74.7%)。LC-MS:164.0[M+H]<sup>+</sup>。

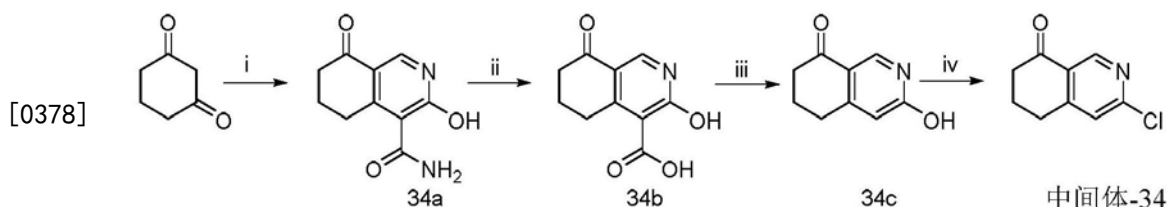
[0373] 步骤iv:合成2-氯-7,8-二氢喹啉-5(6H)-酮

[0374] 在0℃的温度下,向7,8-二氢喹啉-2,5(1H,6H)-二酮(5g,27.6mmol)的乙腈(50mL)溶液滴加POCl<sup>3</sup>(12.6g,82.5mmol)。移除冷却槽,使反应混合物回流2小时。将反应混合物冷却至室温,减压蒸发挥发物,得到残留物,然后使用氢氧化铵中和残留物,再用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层,并进行过滤和浓缩,得到目标化合物(5g,90.9%)。LC-MS:181.9[M+H]<sup>+</sup>。

[0375] 下列中间体是按照中间体29的合成规程通过适当地更改反应物、试剂量、溶剂和反应条件制备的。

中间体编号	结构	表征数据
30		LC-MS: 210.2 [M+H] <sup>+</sup> .
31		LC-MS: 196.1 [M+H] <sup>+</sup> .
32		-
33		LC-MS: 210.0 [M] +

[0377] 中间体34:3-氯-6,7-二氢异喹啉-8(5H)-酮的合成



[0379] 步骤i:合成3-羟基-8-氧代-5,6,7,8-四氢异喹啉-4-甲酰胺

[0380] 将环己烷-1,3-二酮(3g,26mmol)和DMF-DMA(3.35g,28.1mmol)的DCM(30mL)溶液在室温下搅拌1小时。将反应混合物冷却至室温,蒸发挥发物,得到黄色固体。将此固体在乙醇(78mL)中溶解,然后添加2-氰基乙酰胺(2.18g,84.08mmol)、哌啶(1.3mL)和DMF(26mL),回流16小时。将反应混合物冷却至室温,过滤形成的固体,并用冷乙醇洗涤,得到目标化合物(2.06g,37.3%)。LC-MS:207.1[M+H]<sup>+</sup>。

[0381] 步骤ii:合成3-羟基-8-氧代-5,6,7,8-四氢异喹啉-4-羧酸

[0382] 将甲基-3-羟基-8-氧代-5,6,7,8-四氢异喹啉-4-甲酰胺(2.06g,1.0mmol)与浓盐酸(10mL)的混合物加热到100℃,持续6小时,得到透明溶液。将反应混合物冷却至室温,过滤形成的固体,用水和乙醇洗涤并干燥,得到目标化合物(1.2g,58%)。LC-MS:207.8[M+H]<sup>+</sup>。

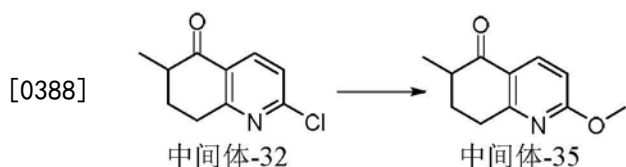
[0383] 步骤iii:合成3-羟基-6,7-二氢异喹啉-8(5H)-酮

[0384] 将3-羟基-8-氧代-5,6,7,8-四氢异喹啉-4-羧酸(8.5g,41mmol)置于装有冷凝器的圆底烧瓶中并在加热罩内加热,直到其熔化。然后将熔化的反应混合物冷却至室温并使其成粉状,得到目标化合物(0.7g,定量)。LC-MS:164.3[M+H]<sup>+</sup>。

[0385] 步骤iv:合成3-氯-6,7-二氢异喹啉-8(5H)-酮

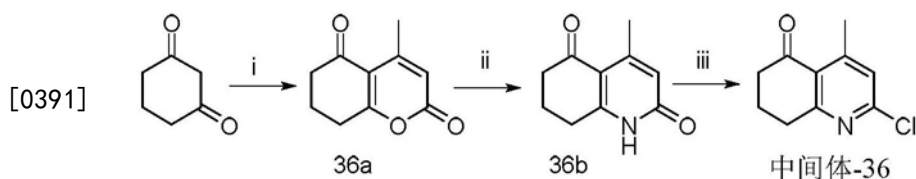
[0386] 在室温下,向3-羟基-6,7-二氢异喹啉-8(5H)-酮(1g,5.5mmol)的乙腈(15mL)溶液添加POCl<sub>3</sub>(2mL)。使反应混合物回流2小时。将反应混合物冷却至室温,减压蒸发挥发物,得到残留物,然后使用氢氧化铵中和残留物,再用乙酸乙酯稀释。在硫酸钠上干燥有机部分,并进行过滤和浓缩,得到目标化合物(0.7g,64%)。LC-MS:182.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0387] 中间体35:2-甲氧基-6-甲基-7,8-二氢喹啉-5(6H)-酮的合成



[0389] 向2-氯-6-甲基-7,8-二氢喹啉-5(6H)-酮(1.5g,7.7mmol)的甲醇(25mL)溶液添加甲醇钠(8.4mmol),并在室温下搅拌12小时。减压蒸发挥发物,得到残留物。将残留物在乙酸乙酯中溶解,并用水洗涤。分离有机层,用浓盐水洗涤,然后在无水硫酸钠上干燥,并进行减压浓缩,得到2-甲氧基-6-甲基-7,8-二氢喹啉-5(6H)-酮(1.2g,86%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>):δ8.17(d,J=8.4Hz,1H),6.65(d,J=8.8Hz,1H),3.98(s,3H),3.03-3.06(m,2H),2.53-2.59(m,1H),2.19-2.24(m,1H),1.88-1.91(m,1H),2.27(d,J=6.8Hz,3H);LC-MS:192.0[M+H]<sup>+</sup>。

[0390] 中间体36:2-氯-6-(4-甲氧基苯基)-4,6-二甲基-7,8-二氢喹啉-5(6H)-酮的合成



[0392] 步骤i:合成4-甲基-7,8-二氢-2H-苯并吡喃-2,5(6H)-二酮

[0393] 将环己烷-1,3-二酮(5g,44mmol)、乙酰乙酸乙酯(6.9g,53mmol)和DMAP(1.09g,89mmol)的混合物加热到120℃,持续10小时。将反应混合物冷却至室温,减压蒸发挥发物,得到残留物。将残留物在乙酸乙酯中溶解,并先后用水和浓盐水洗涤。在硫酸钠上干燥分离的有机层,并进行过滤和浓缩,得到残留物,然后使用230-400目的硅胶柱对残留物进行提纯(使用5-10%的乙酸乙酯/己烷溶液作为洗脱液),得到目标化合物(3.2g,40.2%)。LC-MS:179.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0394] 步骤ii:合成4-甲基-7,8-二氢喹啉-2,5(1H,6H)-二酮

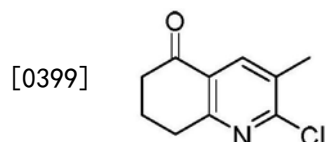
[0395] 将4-甲基-7,8-二氢-2H-苯并吡喃-2,5(6H)-二酮(3.1g,17.4mmol)和甲醇氨

(50mL)的混合物置于钢制反应釜中并加热到180℃,持续12小时。冷却反应混合物并减压蒸发挥发物,得到目标产物(3g,97%)。LC-MS:178.3[M+H]<sup>+</sup>。

[0396] 步骤iii:合成2-氯-4-甲基-7,8-二氢喹啉-5(6H)-酮

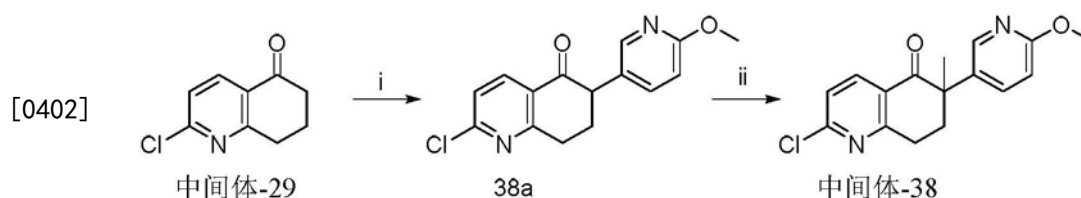
[0397] 向4-甲基-7,8-二氢喹啉-2,5(1H,6H)-二酮(3g,0.0169mmol)的乙腈(30mL)溶液添加三氯氧磷(12.9g,84mmol)并加热到75℃,持续2小时。将反应混合物冷却至室温,减压蒸发挥发物,得到残留物,然后使用100-200目的硅胶柱对残留物进行提纯(使用5%的乙酸乙酯/己烷溶液作为洗脱液),得到目标化合物(4.8g,66.6%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,CDC1<sub>3</sub>):δ 7.11(s,1H),3.11-3.13(m,2H),2.64-2.68(m,4H),2.08-2.16(m,2H)。LC-MS:196.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0398] 中间体37:合成2-氯-3-甲基-7,8-二氢喹啉-5(6H)-酮



[0400] 该中间体是按照中间体36的合成规程通过适当地更改反应物、试剂量、溶剂和反应条件制备的。

[0401] 中间体38:2-氯-6-(6-甲氧基吡啶-3-基)-6-甲基-7,8-二氢喹啉-5(6H)-酮



[0403] 步骤i:合成2-氯-6-(6-甲氧基吡啶-3-基)-7,8-二氢喹啉-5(6H)-酮

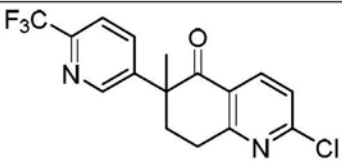
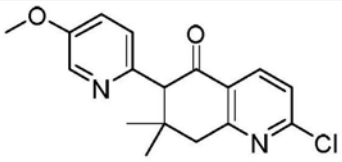
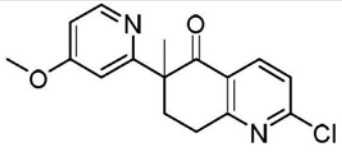
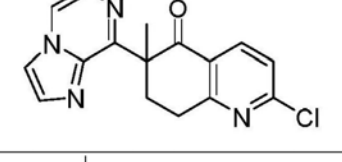
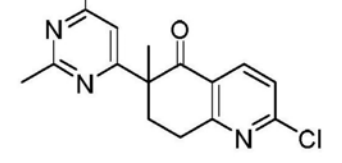
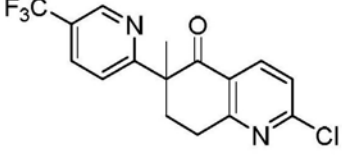
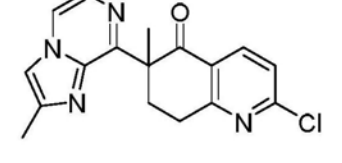
[0404] 在室温下,将2-氯-7,8-二氢喹啉-5(6H)-酮(0.4g,2.2mmol)、5-溴-2-甲氧基吡啶(0.45g,2.4mmol)和叔丁醇钠(0.42g,4.4mmol)在甲苯(20mL)中的混合物置于密封管中,使用氮气脱气,并添加Pd(II)Cl<sub>2</sub>(0.0155g,0.02mmol)。稍后,将反应混合物加热到70℃,持续2小时,然后将其冷却至室温,加水淬灭,并用乙酸乙酯萃取。先后用水和浓盐水洗涤有机部分。在硫酸钠上干燥分离的有机层,并进行过滤和浓缩,得到残留物,然后通过柱色谱法(硅胶柱:230-400目,使用10%的乙酸乙酯/己烷溶液作为洗脱液)对残留物进行提纯,得到目标化合物(0.2g,33%)。

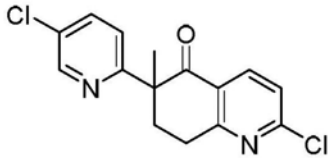
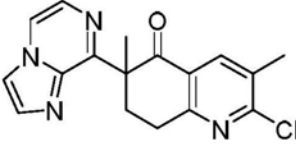
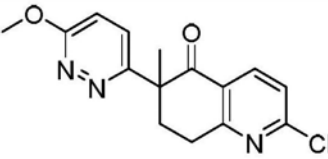
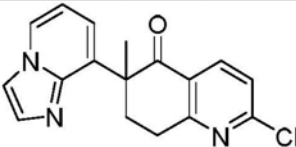
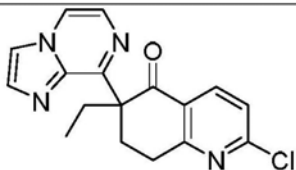
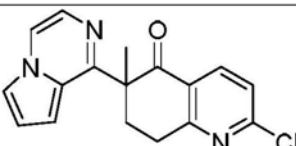
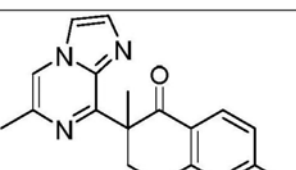
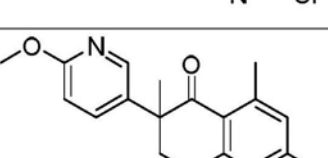
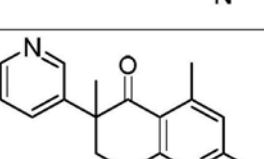
[0405] 步骤ii:合成2-氯-6-(6-甲氧基吡啶-3-基)-6-甲基-7,8-二氢喹啉-5(6H)-酮

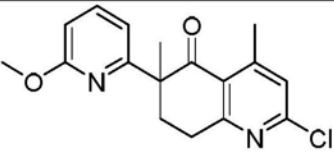
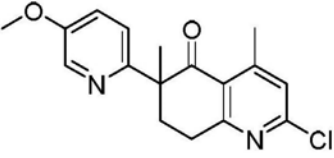
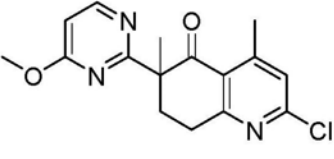
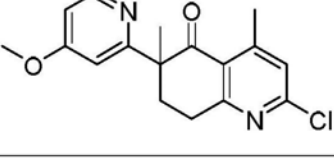
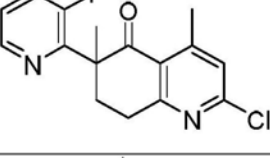
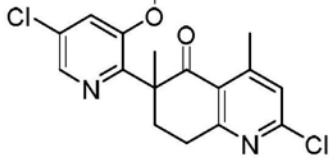
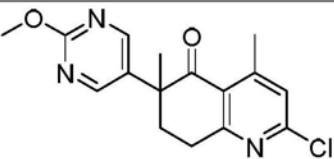
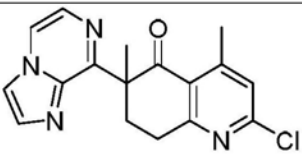
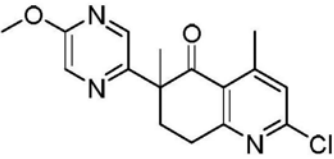
[0406] 在0℃的温度下,向2-氯-6-(6-甲氧基吡啶-3-基)-7,8-二氢喹啉-5(6H)-酮(0.2g,0.69mmol)的DMF(10mL)溶液添加氢化钠(0.17g,0.76mmol),搅拌10分钟。然后添加碘甲烷(0.12g,0.83mmol),搅拌30分钟。加冰水淬灭反应混合物,并萃取到乙酸乙酯中。用浓盐水洗涤有机层,在硫酸钠上干燥并进行过滤和浓缩,得到残留物,然后通过柱色谱法(硅胶柱:230-400目,使用5%的乙酸乙酯/己烷溶液作为洗脱液)对残留物进行提纯,得到目标化合物(0.165g,79%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,CDC1<sub>3</sub>):δ8.30-8.33(m,1H),7.9(m,1H),7.47-7.43-7.47(m,1H),7.31(m,1H),6.69-6.72(m,1H),3.87(s,3H),2.97-3.11(m,3H),2.62-2.67(m,2H),2.32(m,1H),1.51(s,3H)。LC-MS:303.0[M+H]<sup>+</sup>。

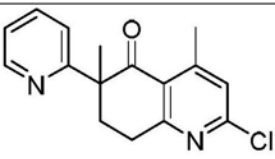
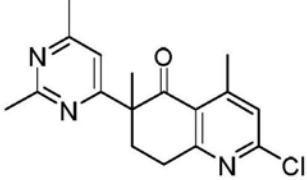
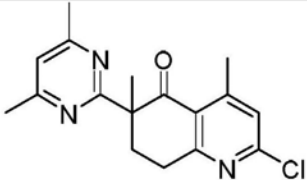
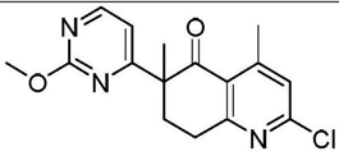
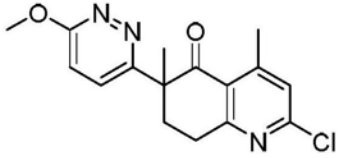
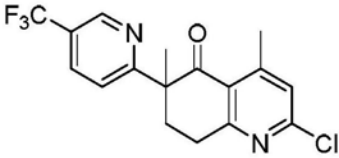
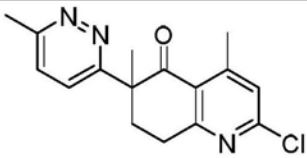
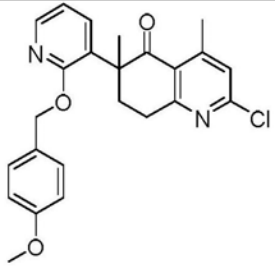
[0407] 下列中间体是按照中间体38或38a的合成规程通过适当地更改反应物、试剂量、溶剂和反应条件制备的。



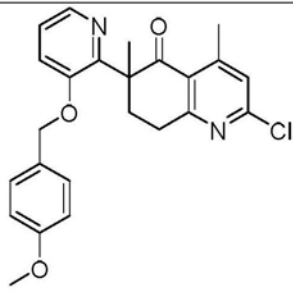
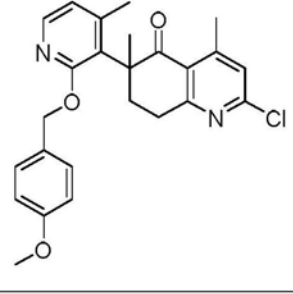
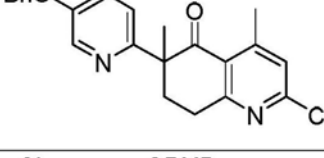
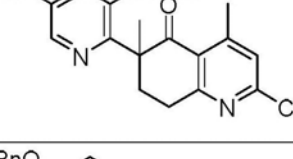
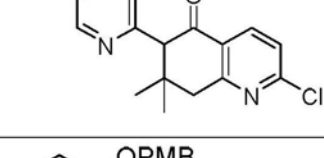
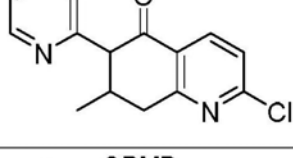
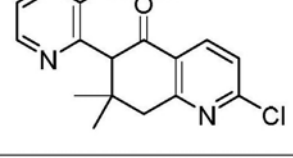
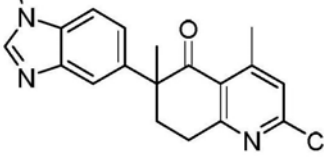
中间体编号	结构	表征数据
39		LC-MS: 341.3 [M+H] <sup>+</sup> .
40		LC-MS: 317.1 [M+H] <sup>+</sup> .
41		LC-MS: 303.3 [M+H] <sup>+</sup> .
[0408] 42		LC-MS: 313.2 [M+H] <sup>+</sup> .
43		LC-MS: 301.9 [M+H] <sup>+</sup> .
44		LC-MS: 341.0 [M+H] <sup>+</sup> .
45		LC-MS: 326.9 [M+H] <sup>+</sup> .

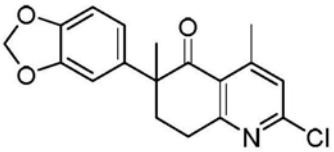
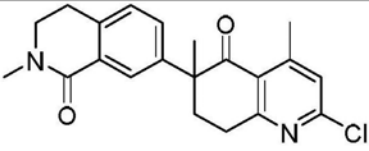
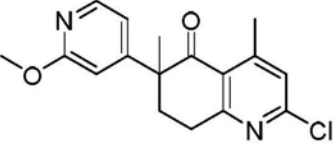
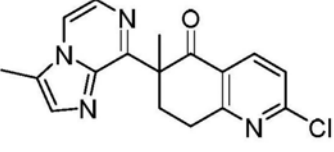
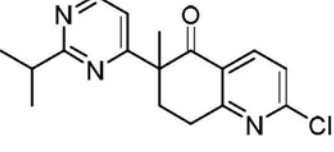
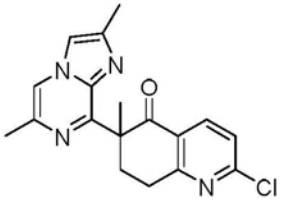
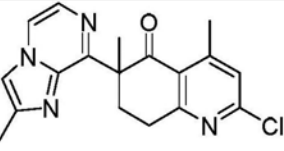
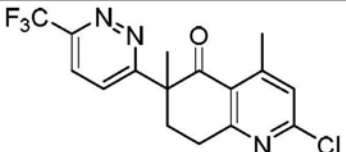
中间体编号	结构	表征数据
46		LC-MS: 307.0[M+H] <sup>+</sup> .
47		LC-MS: 327.0 [M+H] <sup>+</sup> .
48		LC-MS: 303.9 [M+H] <sup>+</sup> .
49		LC-MS: 312.2 [M+H] <sup>+</sup> .
[0409] 50		LC-MS: 326.9 [M+H] <sup>+</sup> .
51		LC-MS: 312.2 [M+H] <sup>+</sup> .
52		LC-MS: 327.4 [M+H] <sup>+</sup> .
53		LC-MS: 317.3 [M+H] <sup>+</sup> .
54		LC-MS: 287.1 [M+H] <sup>+</sup> .

中间体编号	结构	表征数据
55		LC-MS: 317.1 [M+H] <sup>+</sup> .
56		LC-MS: 316.9 [M+H] <sup>+</sup> .
57		LC-MS: 318.1[M+H] <sup>+</sup> .
58		LC-MS: 317.3 [M+H] <sup>+</sup> .
[0410] 59		LC-MS: 305.1 [M+H] <sup>+</sup> .
60		无电离现象
61		LC-MS: 318.2 [M+H] <sup>+</sup> .
62		LC-MS: 327.3 [M+H] <sup>+</sup> .
63		-

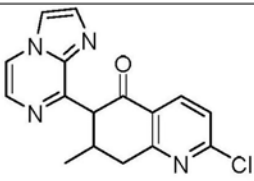
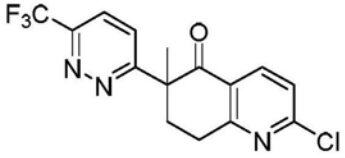
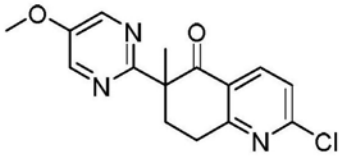
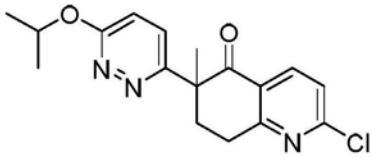
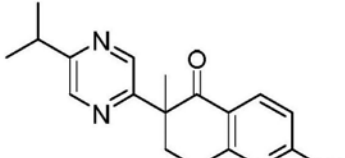
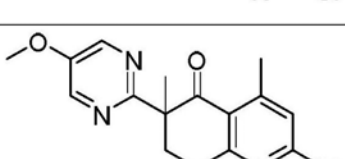
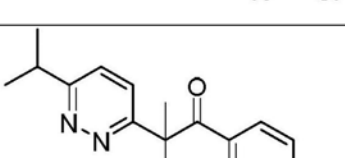
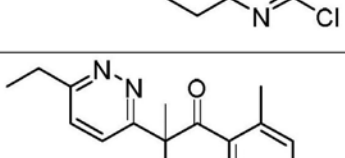
中间体编号	结构	表征数据
64		LC-MS: 286.8 [M+H] <sup>+</sup> .
65		LC-MS: 316.3 [M+H] <sup>+</sup> .
66		LC-MS: 316.3 [M+H] <sup>+</sup> .
67		LC-MS: 317.9 [M+H] <sup>+</sup> .
68		LC-MS: 318.3 [M+H] <sup>+</sup> .
69		LC-MS: 355.1[M+H] <sup>+</sup> .
70		LC-MS: 302.0 [M+H] <sup>+</sup> .
71		LC-MS: 423.3 [M+H] <sup>+</sup> .

[0411]

中间体编号	结构	表征数据
72		LC-MS: 423.2 [M+H] <sup>+</sup> .
73		LC-MS: 437.3 [M+H] <sup>+</sup> .
74		LC-MS: 393.3 [M+H] <sup>+</sup> .
[0412] 75		LC-MS: 456.9 [M+H] <sup>+</sup> .
76		LC-MS: 393.2 [M+H] <sup>+</sup> .
77		LC-MS: 409.3 [M+H] <sup>+</sup> .
78		LC-MS: 423.3 [M+H] <sup>+</sup> .
79		LC-MS: 340.3 [M+H] <sup>+</sup> .

中间体编号	结构	表征数据
80		LC-MS: 329.8 [M+H] <sup>+</sup> .
81		LC-MS: 369.0 [M+H] <sup>+</sup> .
82		LC-MS: 316.3 [M+H] <sup>+</sup> .
83		LC-MS: 327.2 [M+H] <sup>+</sup> .
84		LC-MS: 315.7 [M+H] <sup>+</sup> .
85		LC-MS: 340.9 [M+H] <sup>+</sup> .
86		LCMS: 341.0[M+H] <sup>+</sup> .
87		LCMS: 356.0[M+H] <sup>+</sup> .

[0413]

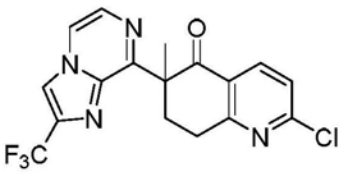
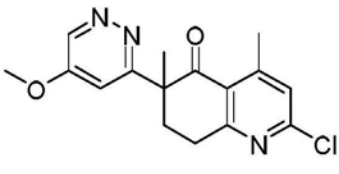
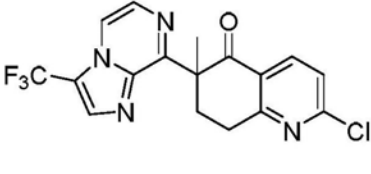
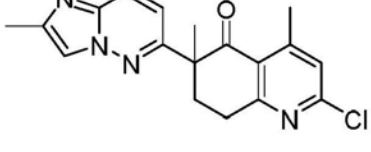
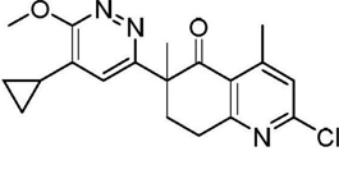
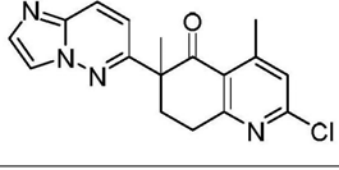
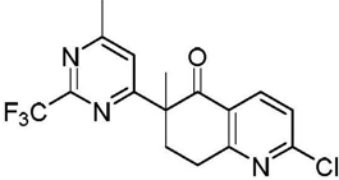
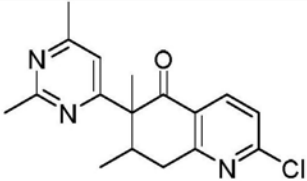
中间体编号	结构	表征数据
88		-
89		LCMS: 342.3[M+H] <sup>+</sup>
90		LC-MS: 303.6 [M+H] <sup>+</sup> .
91		LC-MS: 332.0 [M+H] <sup>+</sup> .
92		LC-MS: 317.0 [M+2H] <sup>+</sup> .
93		LC-MS: 318.0 [M+H] <sup>+</sup> .
94		LC-MS: 316.2 [M+H] <sup>+</sup> .
95		LC-MS: 316.3 [M+H] <sup>+</sup> .

[0414]

中间体编号	结构	表征数据
96		LC-MS: 317.9 [M+H] <sup>+</sup>
97		LC-MS: 318.2 [M+H] <sup>+</sup> .
98		LC-MS: 345.2 [M+H] <sup>+</sup> .
[0415] 99		LC-MS: 356.2 [M+H] <sup>+</sup> .
100		LC-MS: 327.0 [M+H] <sup>+</sup> .
101		LC-MS: 316.4 [M+H] <sup>+</sup> .
102		LC-MS: 353.2 [M+H] <sup>+</sup> .



[0416]

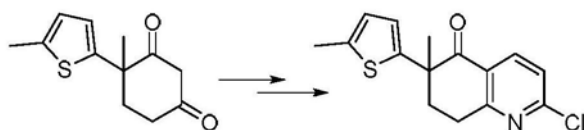
中间体编号	结构	表征数据
103		LC-MS: 381.3 [M+H] <sup>+</sup> .
104		LC-MS: 318.2 [M+H] <sup>+</sup> .
105		LC-MS: 381.3 [M+H] <sup>+</sup> .
106		LC-MS: 341.3 [M+H] <sup>+</sup> .
107		LC-MS: 358.4 [M+H] <sup>+</sup> .
108		LC-MS: 327.1 [M+H] <sup>+</sup> .
109		LC-MS: 356.3 [M+H] <sup>+</sup> .
110		LC-MS: 316.3 [M+H] <sup>+</sup> .

中间体编号	结构	表征数据
111		LC-MS: 302.2 [M+H] <sup>+</sup>
112		LC-MS: 302.3 [M+H] <sup>+</sup>

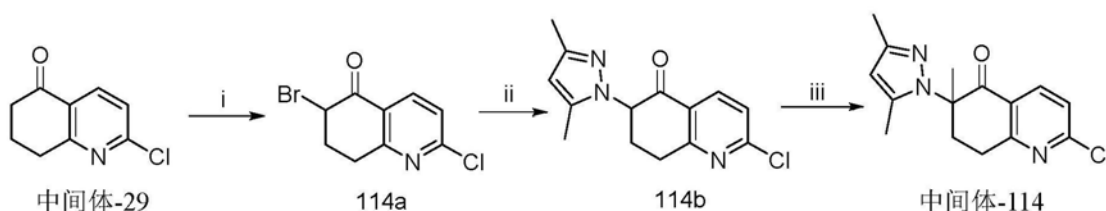
[0417]

[0418] 中间体113:2-氯-6-甲基-6-(5-甲基噻吩-2-基)-7,8-二氢喹啉-5(6H)-酮的合成

[0419]

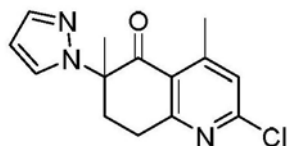
[0420] 中间体2-氯-4,6-二甲基-6-(5-甲基噻吩-2-基)-7,8-二氢喹啉-5(6H)-酮(中间体113)是使用与中间体29的步骤i到步骤iv相同的规程合成的。LC-MS:292.3[M+H]<sup>+</sup>。[0421] 中间体114:2-氯-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-6-甲基-7,8-二氢喹啉-5(6H)-酮的合成

[0422]

[0423] 步骤i:6-溴-2-氯-7,8-二氢喹啉-5(6H)-酮[0424] 在室温下,向2-氯-7,8-二氢喹啉-5(6H)-酮(2g,11.2mmol)的溴化氢(20mL)溶液添加Br<sub>2</sub>(1.79g,11.2mmol)的DCM(20mL)溶液,并在相同的温度下搅拌2小时。加冰水淬灭反应,再用乙酸乙酯萃取。在无水硫酸钠上干燥有机部分,并进行过滤和浓缩,得到目标化合物(1.8g,64%)。LC-MS:260.1[M]<sup>+</sup>,262.1[M+2H]<sup>+</sup>。[0425] 步骤ii:2-氯-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-7,8-二氢喹啉-5(6H)-酮[0426] 在室温下,向6-溴-2-氯-7,8-二氢喹啉-5(6H)-酮(0.6g,2.32mmol)的DMF(15mL)溶液添加3,5-二甲基-1H-吡唑(1.13g,11.6mmol),然后将反应混合物加热到60℃,持续6小时。加冰水淬灭反应,再用乙酸乙酯萃取。在无水硫酸钠上干燥有机层,并进行过滤和浓缩,得到残留物,然后通过柱色谱法(使用30%的乙酸乙酯/己烷溶液作为洗脱液)对残留物进行提纯,得到目标化合物(0.24g,37.1%)。LC-MS:276.2[M+H]<sup>+</sup>。[0427] 步骤iii:2-氯-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-6-甲基-7,8-二氢喹啉-5(6H)-酮使用与中间体38的步骤ii相似的规程对2-氯-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-7,8-二氢喹啉-5(6H)-酮进行烷基化,得到目标化合物(0.16g,60%)。LC-MS:290.1[M+H]<sup>+</sup>。[0428] 中间体115:2-氯-4,6-二甲基-6-(1H-吡唑-1-基)-7,8-二氢喹啉-5(6H)-酮的合

成

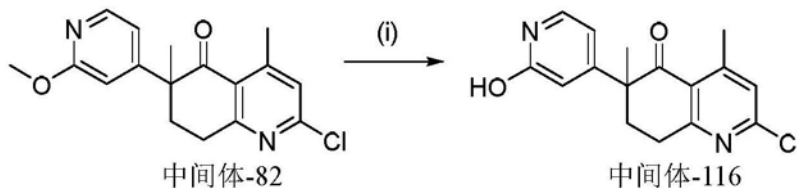
[0429]



[0430] 该中间体是使用与中间体114的合成规程相同的规程制备的(0.13g, 49.4%)。LC-MS: 276.3 [M+H]<sup>+</sup>。

[0431] 中间体116: 2-氯-6-(2-羟基吡啶-4-基)-4,6-二甲基-7,8-二氢喹啉-5(6H)-酮的合成

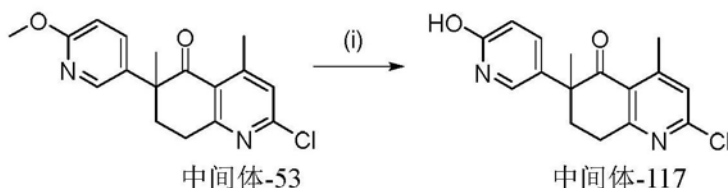
[0432]



[0433] 将2-氯-6-(2-甲氧基吡啶-4-基)-4,6-二甲基-7,8-二氢喹啉-5(6H)-酮(中间体82, 0.2g, 0.63mmol)和48%的溴化氢水溶液(1mL)在乙酸(2mL)中的混合物加热到90℃,持续12小时。将反应混合物冷却至室温,使用氢氧化铵中和,再用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机部分,并进行过滤和浓缩,得到目标化合物(0.11g, 57.9%)。LC-MS: 303.2 [M+H]<sup>+</sup>。

[0434] 中间体117: 2-氯-6-(6-羟基吡啶-3-基)-4,6-二甲基-7,8-二氢喹啉-5(6H)-酮的合成

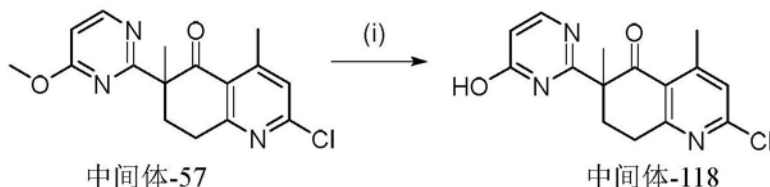
[0435]



[0436] 2-氯-6-(6-羟基吡啶-3-基)-4,6-二甲基-7,8-二氢喹啉-5(6H)-酮是使用中间体116的合成规程通过适当地更改反应物、试剂量、溶剂和反应条件制备的。LC-MS: 303.2 [M+H]<sup>+</sup>。

[0437] 中间体118: 2-氯-6-(4-羟基嘧啶-2-基)-4,6-二甲基-7,8-二氢喹啉-5(6H)-酮的合成

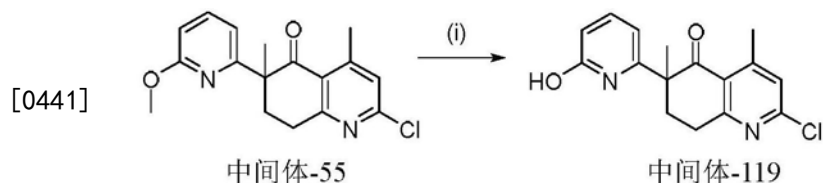
[0438]



[0439] 将2-氯-6-(4-甲氧基嘧啶-2-基)-4,6-二甲基-7,8-二氢喹啉-5(6H)-酮(中间体57, 0.45g, 1.46mmol)、碘化钠(0.32g, 2.12mmol)和三甲基氯硅烷(0.23g, 2.12mmol)在乙腈(10mL)中的混合物加热到70℃,持续12小时。然后将反应混合物冷却至室温并过滤。用柠檬酸酸化滤出液,再用乙酸乙酯萃取。先后用水和浓盐水洗涤有机相。在硫酸钠上干燥分离的有机层,并进行过滤和浓缩,得到目标化合物(0.15g, 35%)。LC-MS: 304.3 [M+H]<sup>+</sup>。

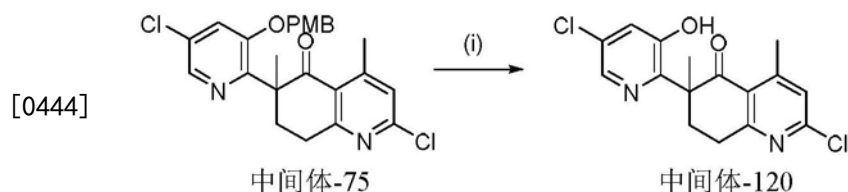
[0440] 中间体119: 2-氯-6-(6-羟基吡啶-2-基)-4,6-二甲基-7,8-二氢喹啉-5(6H)-酮的

合成



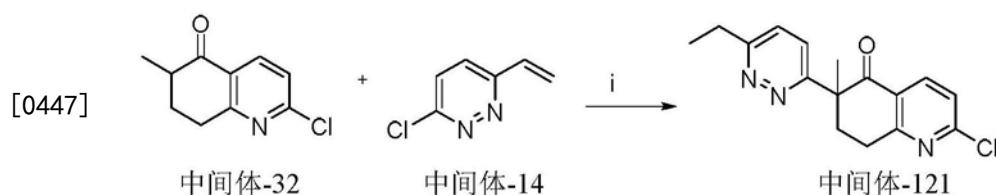
[0442] 2-氯-6-(6-羟基吡啶-2-基)-4,6-二甲基-7,8-二氢喹啉-5(6H)-酮是使用中间体118的合成规程通过适当地更改反应物、试剂量、溶剂和反应条件制备的。LC-MS:303.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0443] 中间体120:2-氯-6-(5-氯-3-羟基吡啶-2-基)-4,6-二甲基-7,8-二氢喹啉-5(6H)-酮的合成



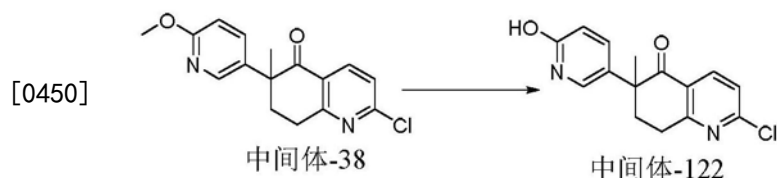
[0445] 将2-氯-6-(5-氯-3-((4-甲氧基苄基)氧基)吡啶-2-基)-4,6-二甲基-7,8-二氢喹啉-5(6H)-酮(0.35g,0.76mmol)与TFA的混合物加热到100℃,持续30分钟。对反应混合物进行浓缩干燥,得到粗品,然后通过快速色谱法(使用20%的乙酸乙酯/己烷溶液)对粗品进行提纯,得到目标化合物(0.3g,85.6%)。LC-MS:337.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0446] 中间体121:2-氯-6-(6-乙基哒嗪-3-基)-6-甲基-7,8-二氢喹啉-5(6H)-酮的合成



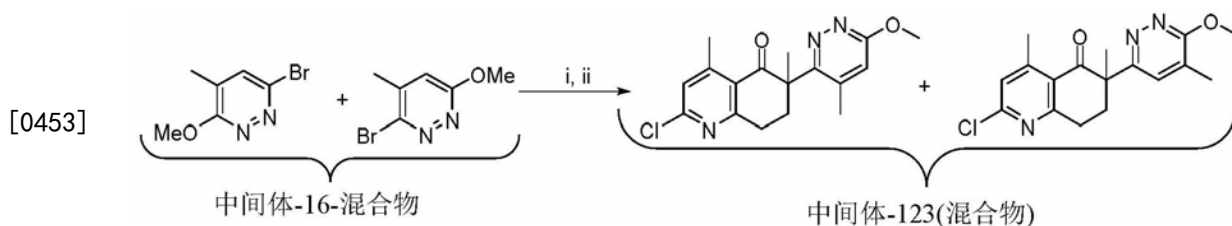
[0448] 通过使用与中间体38的步骤i相同的规程,将2-氯-6-甲基-7,8-二氢喹啉-5(6H)-酮(0.2g,1.1mmol)与3-氯-6-乙烯基哒嗪(0.185g,1.32mmol)进行耦合。将耦合之后的残留物在甲醇中溶解,在氮气环境中小心添加10%的Pd/C,然后在氢气正压下使用气囊搅拌30分钟。通过寅式盐过滤反应混合物,并对滤出液进行浓缩,得到目标化合物作为粗品(0.4g)。LC-MS:302.0.1[M+H]<sup>+</sup>。

[0449] 中间体122:2-氯-6-(6-羟基吡啶-3-基)-6-甲基-7,8-二氢喹啉-5(6H)-酮的合成



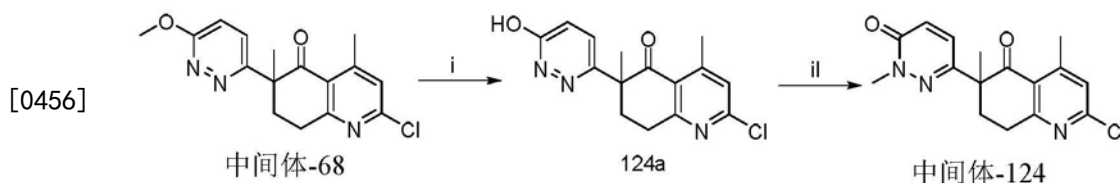
[0451] 2-氯-6-(6-羟基吡啶-3-基)-6-甲基-7,8-二氢喹啉-5(6H)-酮是使用中间体116的合成规程通过适当地更改反应物、试剂量、溶剂和反应条件制备的。

[0452] 中间体123(混合物):2-氯-6-(6-甲氧基-4-甲基哒嗪-3-基)-4,6-二甲基-7,8-二氢喹啉-5(6H)-酮和2-氯-6-(6-甲氧基-5-甲基哒嗪-3-基)-4,6-二甲基-7,8-二氢喹啉-5(6H)-酮的合成



[0454] 中间体2-氯-6-(6-甲氧基-4-甲基哒嗪-3-基)-4,6-二甲基-7,8-二氢喹啉-5(6H)-酮和2-氯-6-(6-甲氧基-5-甲基哒嗪-3-基)-4,6-二甲基-7,8-二氢喹啉-5(6H)-酮(混合物)是使用与中间体38的合成规程相同的规程制备的,并且被分离为位置异构体的混合物。LC-MS:332.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0455] 中间体124:N-(4,6-二甲基-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙酰胺的合成



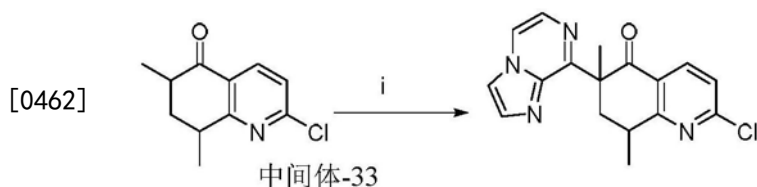
[0457] 步骤i:合成2-氯-6-(6-羟基哒嗪-3-基)-4,6-二甲基-7,8-二氢喹啉-5(6H)-酮

[0458] 将2-氯-6-(6-甲氧基哒嗪-3-基)-4,6-二甲基-7,8-二氢喹啉-5(6H)-酮(0.4g, 1.2mmol)和48%(按重量计算)的氢溴酸水溶液(4mL)的混合物在50℃的温度下搅拌3小时。使用10%的碳酸氢钠水溶液中和反应混合物,再用乙酸乙酯萃取。分离有机层,用浓盐水洗涤,然后在无水硫酸钠上干燥,并进行减压浓缩,得到2-氯-6-(6-羟基哒嗪-3-基)-4,6-二甲基-7,8-二氢喹啉-5(6H)-酮(0.3g,79%)。LC-MS:304.3[M+H]<sup>+</sup>。

[0459] 步骤ii:合成2-氯-4,6-二甲基-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)-7,8-二氢喹啉-5(6H)-酮

[0460] 向2-氯-6-(6-羟基哒嗪-3-基)-4,6-二甲基-7,8-二氢喹啉-5(6H)-酮(0.3g, 0.9mmol)的DMF(5mL)溶液添加60%的氢化钠矿物油溶液(0.045g,0.18mmol),然后将反应混合物加热到60℃。此时添加碘甲烷(0.7g,4.5mmol),并将反应混合物在60℃的温度下搅拌1小时。加冰水淬灭反应物料,再用乙酸乙酯萃取。用水和浓盐水洗涤合并的有机层,然后在无水硫酸钠上干燥并浓缩,得到2-氯-4,6-二甲基-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)-7,8-二氢喹啉-5(6H)-酮(0.26g,83%)。LC-MS:317.9[M+H]<sup>+</sup>。

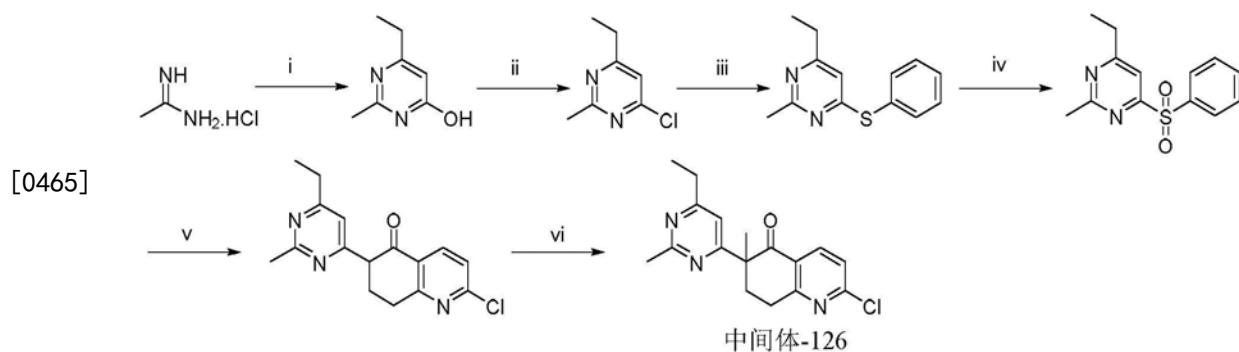
[0461] 中间体125:2-氯-6-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-6,8-二甲基-7,8-二氢喹啉-5(6H)-酮的合成



[0463] 通过使用与中间体38的步骤i相同的规程,将2-氯-6-甲基-7,8-二氢喹啉-5(6H)-酮(0.2g,1.1mmol)与3-氯-6-乙基哒嗪(0.185g,1.32mmol)进行耦合。LC-MS:327.0[M+H]<sup>+</sup>。

[0464] 中间体126:2-氯-6-(6-乙基-2-甲基嘧啶-4-基)-6-甲基-7,8-二氢喹啉-5(6H)-酮的合成

## 酮的合成



[0466] 步骤i:合成6-乙基-2-甲基咪啶-4-醇

[0467] 向250mL的圆底烧瓶中添加干甲醇(100mL),再小心添加金属钠(1.77g,76.84mmol),然后在室温下搅拌,直到所有金属溶解。向产生的甲醇钠甲醇溶液中添加盐酸乙脒(10.0g,76.84mmol)和3-氧代戊酸甲酯(7.27g,76.84mmol)。将产生的反应混合物在室温下搅拌12小时。减压蒸发挥发物,得到残留物。用热氯仿萃取残留物。对有机层进行减压蒸发,得到6-乙基-2-甲基咪啶-4-醇(7.0g,66%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,CDC13): $\delta$ 8.93(br s,1H),6.16(s,1H),2.51-2.59(m,2H),2.45(s,3H),1.24(t,J=7.5Hz,3H);LC-MS:139.3[M+H]<sup>+</sup>。

[0468] 步骤ii:合成4-氯-6-乙基-2-甲基咪啶

[0469] 在50mL的圆底烧瓶中,向6-乙基-2-甲基咪啶-4-醇(7.0g,50.7mmol)在乙腈(14mL)中的悬浮液添加三氯氧磷(14mL),并在80°C的温度下搅拌3小时。将反应混合物冷却至室温并缓慢添加到冰冷的水中,用氨水碱化到pH值为7-8,同时使温度保持在0°C以下。用乙醚萃取水层。用水和浓盐水洗涤合并的有机层,然后在无水硫酸钠上干燥,并进行减压蒸发,得到4-氯-6-乙基-2-甲基咪啶(6.1g,77%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,CDC13): $\delta$ 7.03(s,1H),2.70-2.78(m,2H),2.68(s,3H),1.24(t,J=7.5Hz,3H);LC-MS:157.0[M+H]<sup>+</sup>。

[0470] 步骤iii:合成4-乙基-2-甲基-6-(苯硫基)咪啶

[0471] 向250mL的圆底烧瓶中添加乙醇(50mL),再小心添加金属钠(0.97g,42.1mmol),然后在室温下搅拌,直到所有金属溶解。向产生的乙醇钠乙醇溶液中添加苯硫酚(4.64g,42.1mmol),回流30分钟。向反应混合物中添加4-氯-6-乙基-2-甲基咪啶(6.6g,42.1mmol),回流2小时。向反应混合物中加水(2mL),减压蒸发挥发物,得到残留物。将残留物在20%的盐酸水溶液中溶解,并用乙醚洗涤。用固体碳酸钾碱化水层,使其pH值达到7-8,再用氯仿萃取。用水和浓盐水洗涤合并的有机层,然后在无水硫酸钠上干燥,并进行真空蒸发,得到4-乙基-2-甲基-6-(苯硫基)咪啶(6.1g,63%)。LC-MS:231.0[M+H]<sup>+</sup>。

[0472] 步骤iv:合成4-乙基-2-甲基-6-(苯基磺酰基)咪啶

[0473] 向100mL的圆底烧瓶中添加4-乙基-2-甲基-6-(苯基磺酰基)咪啶(6.0g,26.1mmol)和二氯甲烷(100mL)。将反应混合物冷却至0-5°C,分批添加77%的mCPBA(11.7g,52.2mmol),并在室温下搅拌12小时。将反应混合物冷却至0-5°C,分批添加77%的mCPBA(2.33g,10.4mmol),并在室温下搅拌2小时。通过寅式盐垫过滤反应混合物。用DCM洗涤寅式盐垫。用30%的碳酸钾水溶液洗涤合并的滤出液。用水和浓盐水洗涤合并的有机层,然后在无水硫酸钠上干燥,并进行真空蒸发,得到粗品。通过柱色谱法(使用60-120目的硅胶柱和

5-15%的EtOAc/己烷溶液)对粗品进行提纯,得到4-乙基-2-甲基-6-(苯基磺酰基)嘧啶(4.1g,60%)。LC-MS:263.0[M+H]<sup>+</sup>。

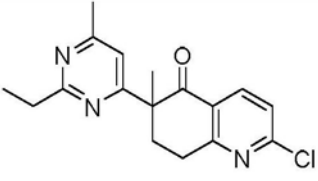
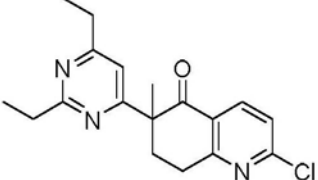
[0474] 步骤v:合成2-氯-6-(6-乙基-2-甲基嘧啶-4-基)-7,8-二氢喹啉-5(6H)-酮

[0475] 向50mL的圆底烧瓶中添加四氢呋喃(15ml)。在氮气环境中,向同一个烧瓶中添加60%的氢化钠矿物油溶液(0.88g,22.0mmol)、2-氯-7,8-二氢喹啉-5(6H)-酮(1.0g,5.5mmol)和4-乙基-2-甲基-6-(苯基磺酰基)嘧啶(2.89g,11.0mmol)。使反应混合物回流30分钟。加冰水淬灭反应混合物,再用二氯甲烷萃取。用浓盐水洗涤合并的有机层,然后在无水硫酸钠上干燥,并进行减压蒸发,得到2-氯-6-(6-乙基-2-甲基嘧啶-4-基)-7,8-二氢喹啉-5(6H)-酮(1.65g,粗品)。在不进行进一步提纯的情况下,将得到的粗品用于下一步骤。LC-MS:302.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0476] 步骤vi:合成2-氯-6-(6-乙基-2-甲基嘧啶-4-基)-6-甲基-7,8-二氢喹啉-5(6H)-酮

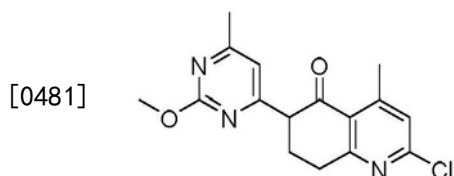
[0477] 该步骤是使用与中间体38的步骤ii相同的规程完成的。LC-MS:316.3[M+H]<sup>+</sup>。

[0478] 下列中间体(127-128)是按照与中间体126的合成规程相似的规程通过适当地更改反应物、试剂量、溶剂和反应条件制备的。

中间体编号	结构	表征数据
127		LC-MS: 316.3 [M+H] <sup>+</sup> .
128		LC-MS: 330.3 [M+H] <sup>+</sup> .

[0479]

[0480] 中间体129:2-氯-6-(2-甲氧基-6-甲基嘧啶-4-基)-4-甲基-7,8-二氢喹啉-5(6H)-酮的合成



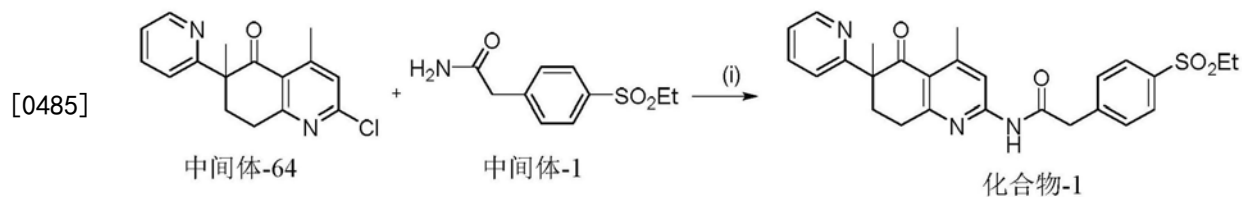
[0482] 该中间体是使用与中间体38的合成规程相同的规程制备的。LC-MS:318.2[M+H]<sup>+</sup>。

#### 实施例:

[0483] 以下实施例说明了本发明化合物的制备过程,本发明通过以下实施例得到了进一步的例证,但并不受其限定。

[0484] 实施例1:合成N-(4,6-二甲基-5-氧代-6-(吡啶-2-基)-5,6,7,8-四氢喹啉-2-

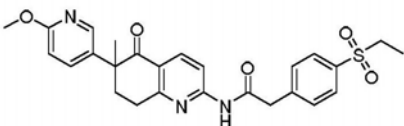
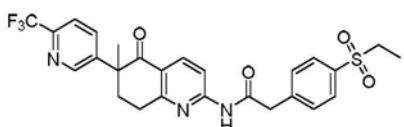
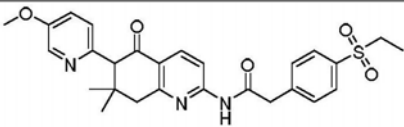
基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙酰胺(化合物1)

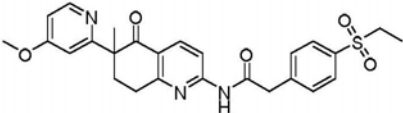
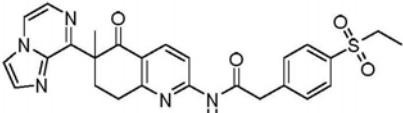


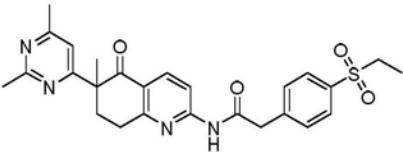
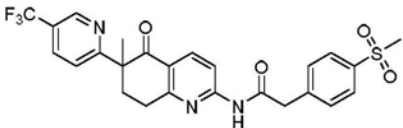
[0486] 将2-氯-4,6-二甲基-6-(吡啶-2-基)-7,8-二氢喹啉-5(6H)-酮(0.25g,0.83mmol)和2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙酰胺(0.245g,1.07mmol)在1,4-二氧六环(20mL)中的经过搅拌的混合物与 $K_2CO_3$ (0.344g,2.49mmol)置于螺旋盖密封管中,并使用氩气脱气。向该混合物中添加乙酸钡(0.093g,0.041mmol)和Xantphos(0.048g,0.08mmol),并加热到110°C,持续12小时。将反应混合物冷却至室温,用乙酸乙酯稀释,用水和浓盐水溶液洗涤,然后在硫酸钠上干燥并浓缩,得到残留物。通过制备型TLC(使用50%的乙酸乙酯/己烷溶液)对残留物进行提纯,得到目标化合物(0.127g,32.22%)。 $^1H$  NMR(300MHz, $CDCl_3$ ) $\delta$ 8.48(d, $J=3.63$ Hz,1H),7.84-7.96(m,4H),7.48-7.60(m,3H),7.06-7.14(m,2H),3.79(s,2H),3.11(q, $J=7.58$ Hz,2H),2.81-2.95(m,3H),2.71(s,3H),2.08-2.28(m,1H),1.51(s,3H),1.28(t, $J=7.42$ Hz,3H)。LC-MS:478.3[M+H] $^+$ 。

[0487] 下列化合物(2-83)是按照与实施例1相似的规程通过适当地更改反应物、试剂量、溶剂和反应条件制备的。

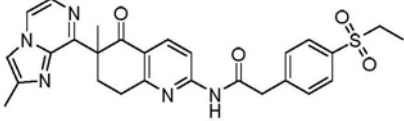
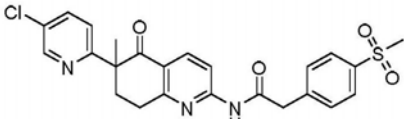
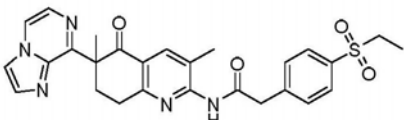


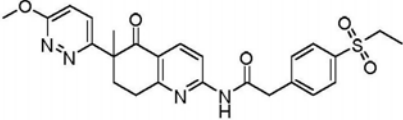
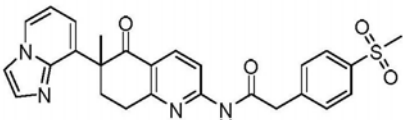
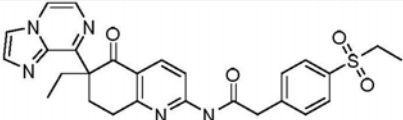
化合物编号	结构	表征数据
2		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 8.40 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.88 - 8.00 (m, 4H), 7.53 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.45 (dd, $J = 8.7, 2.6$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.83 (s, 2H), 3.07 - 3.17 (m, 2H), 2.77 - 2.93 (m, 2H), 2.54 - 2.66 (m, 1H), 2.18 - 2.32 (m, 1H), 1.49 - 1.53 (m, 3H), 1.26 - 1.32 (m, 3H); LC-MS: 494.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
[0488] 3		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 8.64 (br s, 1H), 8.41 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.88 - 7.99 (m, 3H), 7.69 (br s, 1H), 7.61 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.12 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.95 (br s, 1H), 2.75 - 2.87 (m, 1H), 2.69 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 2.34 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 1.57 (br s, 3H), 1.26 - 1.32 (m, 3H); LC-MS: 532.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
4		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 8.32 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.04 -

化合物编号	结构	表征数据
		8.22 (m, 3H), 7.93 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.06 - 7.19 (m, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.68 (s, 1H), 3.28 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 3.13 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.75 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 1.30 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 0.95 (s, 3H); LC-MS: 508.3 [M+H] <sup>+</sup> .
[0489] 5		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.40 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.9 Hz, 1H) 7.92-7.90 (m, 3H), 7.53 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.61 - 6.68 (m, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.12 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.74 - 3.01 (m, 3H), 2.10 - 2.28 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.29 (s, 3H); LC-MS: 494.3 [M+H] <sup>+</sup> .
6		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.46 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.95 - 7.99 (m, 1H), 7.90 - 7.94 (m, 2H), 7.68 - 7.72 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.59 - 3.71 (m, 1H), 3.12 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.96 - 3.07 (m,

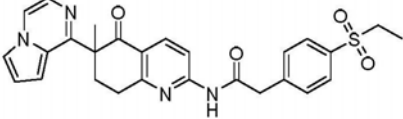
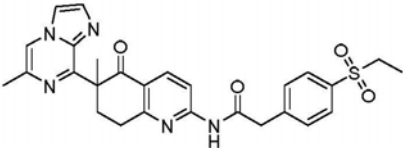
化合物编号	结构	表征数据
		1H), 2.69 - 2.81 (m, 1H), 2.12 - 2.21 (m, 1H), 1.30 (t, J = 7.4 Hz, 3H); LC-MS: 504.3 [M+H] <sup>+</sup> .
7		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.38 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 7.89 - 7.98 (m, 3H), 7.53 (d, J = 8.23 Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.12 (q, J = 7.32 Hz, 2H), 2.96 (d, J = 4.39 Hz, 1H), 2.85 - 2.93 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.08 - 2.19 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.29 (s, 3H); LC-MS: 492.9 [M+H] <sup>+</sup> .
8		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.75 (s, 1H), 8.38 (d, J = 8.77 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.77 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.33 Hz, 3H), 7.77 - 7.84 (m, 1H), 7.52 (d, J = 8.33 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.33 Hz, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.46 (d, J = 7.02 Hz, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.78 - 2.96 (m, 3H), 2.15 - 2.27 (m, 1H), 1.15 - 1.35 (m, 2H); LC-MS: 518 [M+H] <sup>+</sup> .
9		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 11.23 (s, 1H), 8.42 (d, J = 4.57

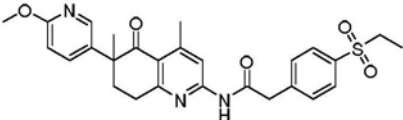
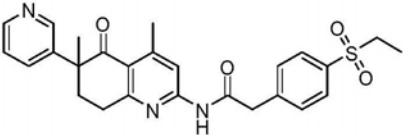
[0490]

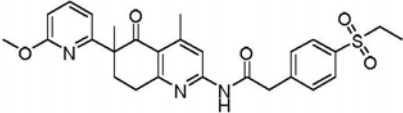
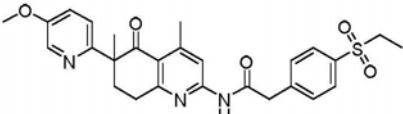
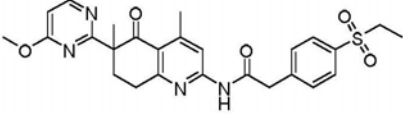
化合物编号	结构	表征数据
		<p>Hz, 1H), 8.26 (d, J = 8.60 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.60 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 3.76 Hz, 3H), 7.58 - 7.64 (m, 3H), 3.90 (s, 2H), 3.49 - 3.61 (m, 1H), 3.37 (br s, 1H), 3.27 (d, J = 7.52 Hz, 2H), 2.96 - 3.06 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.06 - 2.14 (m, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.09 (t, J = 7.25 Hz, 3H); LC-MS: 517.8 [M+H]<sup>+</sup>.</p>
[0491] 10		<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.45 (d, J = 2.45 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.07 Hz, 3H), 7.51 - 7.58 (m, 3H), 7.14 (d, J = 8.56 Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.48 (q, J = 7.09 Hz, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.84 - 2.88 (m, 2H), 1.55 (s, 3H); LC-MS: 484.1 [M+H]<sup>+</sup>.</p>
11		<p><sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.24 (s, 1H), 7.98 (d, J = 4.57 Hz, 1H), 7.78 - 7.88 (m, 3H), 7.67 - 7.73 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.05 Hz, 2H), 4.16 (br s, 2H), 3.56 - 3.69 (m, 1H), 2.99 - 3.16 (m, 3H), 2.81 (d, J = 5.12 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.15 (dd, J</p>

化合物编号	结构	表征数据
		= 4.76, 8.14, 13.45 Hz, 1H), 1.83 (s, 3H), 1.27 (s, 3H); LC-MS: 518.2 [M+H] <sup>+</sup> .
12		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.37 (d, J = 8.60 Hz, 1H), 8.01 - 8.18 (m, 2H), 7.91 (d, J = 8.23 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.23 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 9.15 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 9.33 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.83 (s, 2H), 2.81 - 3.22 (m, 5H), 2.20 - 2.38 (m, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.29 (t, J = 7.41 Hz, 3H); LC-MS: 494.9 [M+H] <sup>+</sup> .
13		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.44 (d, J = 8.60 Hz, 1H), 8.11 - 8.22 (m, 2H), 8.05 (d, J = 6.77 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.23 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 7.14 Hz, 4H), 6.87 (d, J = 6.95 Hz, 1H), 6.63 - 6.72 (m, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.79 (s, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.95 - 3.04 (m, 1H), 2.69 - 2.86 (m, 1H), 1.90 - 2.08 (m, 1H), 1.76 (s, 3H); LC-MS: 488.7 [M+H] <sup>+</sup> .
14		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 10.98 (s, 1H), 8.53 (d, J = 4.39

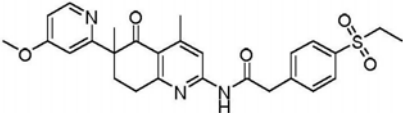
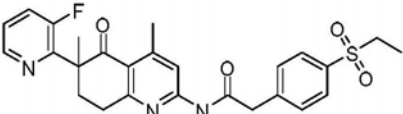
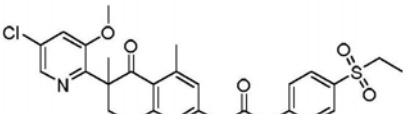
[0492]

化合物编号	结构	表征数据
		Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.42 Hz, 1H), 7.81 - 7.90 (m, 3H), 7.69 - 7.75 (m, 2H), 7.62 (d, J = 8.23 Hz, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.70 (q, J = 6.95 Hz, 2H), 3.21 - 3.28 (m, 2H), 2.82 - 3.01 (m, 4H), 1.08 (t, J = 7.32 Hz, 3H), 0.98 (t, J = 6.95 Hz, 3H); LC-MS: 518 [M+H] <sup>+</sup> .
[0493]  15		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.37 (d, J = 8.60 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.60 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.06 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 4.57 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.33 Hz, 2H), 7.31 - 7.37 (m, 2H), 6.72 - 6.81 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.11 (q, J = 7.43 Hz, 3H), 2.96 - 3.06 (m, 1H), 2.90 (s, 1H), 2.12 - 2.26 (m, 1H), 1.28 (s, 3H); LC-MS: 503.1 [M+H] <sup>+</sup> .
16		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.43 (d, J = 8.60 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.60 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.06 Hz, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.48 - 7.57 (m, 3H), 3.83 (s, 2H), 3.56 - 3.67 (m,

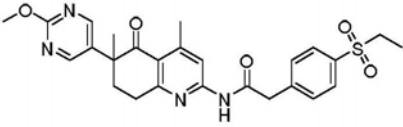
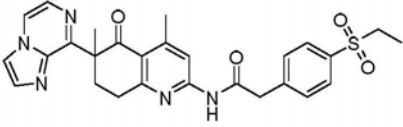
化合物编号	结构	表征数据
		1H), 3.12 (q, J = 7.52 Hz, 2H), 2.96 - 3.05 (m, 1H), 2.72 - 2.82 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.13 (dd, J = 5.10, 8.06, 13.43 Hz, 1H), 1.82 (s, 3H), 1.29 (s, 3H); LC-MS: 518 [M+H] <sup>+</sup> .
[0494] 17		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.99 (s, 1H), 7.85 - 7.93 (m, 3H), 7.53 (d, J = 8.06 Hz, 2H), 7.43 (dd, J = 2.55, 8.73 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.87 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 3.07 - 3.15 (m, 2H), 2.78 - 2.98 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.52 - 2.62 (m, 1H), 2.18 (s, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.29 (t, J = 7.52 Hz, 3H); LC-MS: 508.3 [M+H] <sup>+</sup> .
18		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.41 - 8.50 (m, 2H), 7.87 - 7.99 (m, 3H), 7.45 - 7.56 (m, 3H), 7.22 (dd, J = 4.84, 7.52 Hz, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.12 (q, J = 7.25 Hz, 2H), 2.90 (br s, 1H), 2.79 (br s, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.64 (d, J = 14.24 Hz, 1H), 2.22 - 2.32 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.28 (s, 3H); LC-MS: 477.9 [M+H] <sup>+</sup> .

化合物编号	结构	表征数据
19		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.82 - 7.96 (m, 4H), 7.52 (d, J = 8.06 Hz, 2H), 7.45 (t, J = 7.79 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 7.52 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 8.06 Hz, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.11 (d, J = 7.25 Hz, 2H), 2.86 (d, J = 5.37 Hz, 2H), 2.74 - 2.81 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.11 - 2.22 (m, 1H), 1.29 (t, J = 7.52 Hz, 3H). LC-MS: 508.4 [M+H] <sup>+</sup> .
[0495] 20		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.17 (br s, 1H), 7.83 - 7.96 (m, 4H), 7.51 (d, J = 6.72 Hz, 2H), 6.94 - 7.16 (m, 2H), 3.79 (br s, 6H), 3.11 (d, J = 6.72 Hz, 2H), 2.78 - 2.95 (m, 3H), 2.70 (br s, 3H), 2.15 (br s, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.26 - 1.30 (m, 3H); LC-MS: 508.3 [M+H] <sup>+</sup> .
21		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.31 (d, J = 5.64 Hz, 1H), 7.85 - 7.97 (m, 4H), 7.53 (d, J = 8.06 Hz, 2H), 6.50 (d, J = 5.37 Hz, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.12 (q, J = 7.43 Hz, 2H), 2.86 (br

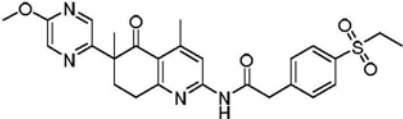
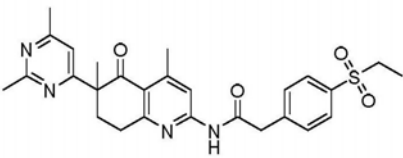
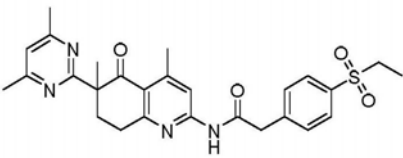


化合物编号	结构	表征数据
		s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.08 - 2.22 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.27 - 1.31 (m, 3H); LC-MS: 509.3 [M+H] <sup>+</sup> .
22		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.32 (d, J = 5.64 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.33 Hz, 4H), 7.53 (d, J = 8.33 Hz, 2H), 6.58 - 6.66 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.12 (q, J = 7.34 Hz, 2H), 2.81 - 2.99 (m, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.11 - 2.22 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.29 (t, J = 7.52 Hz, 3H); LC-MS: 509.4 [M+H] <sup>+</sup> .
23		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.30 (d, J = 4.57 Hz, 1H), 7.88 - 7.98 (m, 3H), 7.54 (d, J = 8.06 Hz, 2H), 7.28 - 7.35 (m, 1H), 7.17 (td, J = 4.26, 8.40 Hz, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.12 (q, J = 7.52 Hz, 2H), 2.83 - 3.02 (m, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.03 - 2.21 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.29 (t, J = 7.39 Hz, 3H); LC-MS: 496.3 [M+H] <sup>+</sup> .
24		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.07 - 8.14 (m, 1H), 8.04 (d, J = 1.88 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.06 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.33 Hz,

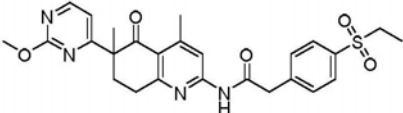
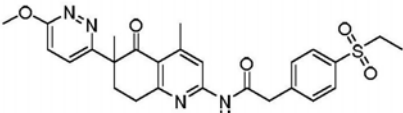
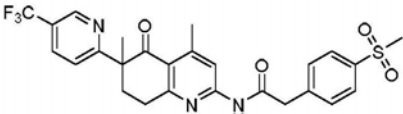
[0496]

化合物编号	结构	表征数据
		2H), 7.08 (d, J = 1.88 Hz, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.90 - 3.15 (m, 5H), 2.68 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.26 - 1.30 (m, 4H); LC-MS: 542.3 [M+H] <sup>+</sup> .
25		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.35 (s, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.06 Hz, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.06 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.83 (s, 2H), 3.12 (q, J = 7.34 Hz, 2H), 2.94 - 3.04 (m, 1H), 2.78 - 2.89 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.58 (td, J = 4.84, 14.24 Hz, 1H), 2.18 - 2.31 (m, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.29 (t, J = 7.39 Hz, 3H); LC-MS: 509.3 [M+H] <sup>+</sup> .
26		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.90 (d, J = 8.06 Hz, 4H), 7.84 (br s, 1H), 7.67 - 7.72 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.06 Hz, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.44 - 3.55 (m, 1H), 3.11 (d, J = 7.52 Hz, 2H), 2.85 - 3.03 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.15 (dd, J = 5.64, 8.87, 13.97 Hz, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.28 (t, J = 7.52 Hz, 3H); LC-MS: 518.1 [M+H] <sup>+</sup> .

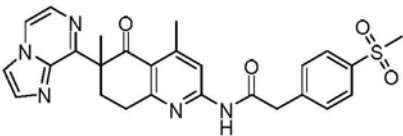
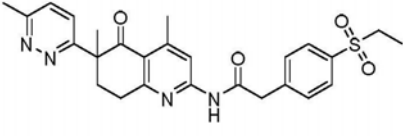
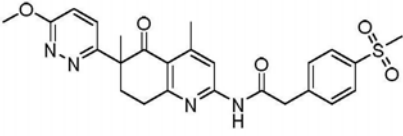
[0497]

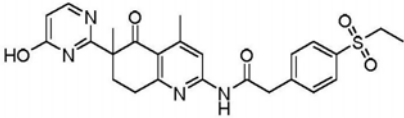
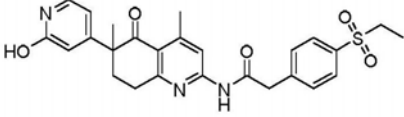
化合物编号	结构	表征数据
27		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 8.13 (d, $J = 1.07$ Hz, 1H), 7.83 - 7.97 (m, 5H), 7.53 (d, $J = 8.06$ Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 3.12 (q, $J = 7.52$ Hz, 2H), 2.78 - 2.95 (m, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.10 - 2.23 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.29 (t, $J = 7.52$ Hz, 3H); LC-MS: 509.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
28		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-d}^6$ ): $\delta$ 11.05 (s, 1H), 7.77 - 7.88 (m, 3H), 7.58 (d, $J = 8.06$ Hz, 2H), 7.17 (s, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.18 - 3.30 (m, 3H), 2.94 (d, $J = 18.27$ Hz, 1H), 2.74 (dd, $J = 4.70, 14.10$ Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.39 (d, $J = 18.00$ Hz, 6H), 2.09 - 2.19 (m, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.08 (t, $J = 7.25$ Hz, 3H); LC-MS: 506.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
29		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 7.89 (d, $J = 8.23$ Hz, 3H), 7.82 (s, 1H), 7.52 (d, $J = 8.23$ Hz, 2H), 6.76 (s, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.40 - 3.54 (m, 1H), 3.11 (q, $J = 7.38$ Hz, 2H), 2.78 - 2.98 (m, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.31 (s, 6H), 2.03 - 2.19

[0498]

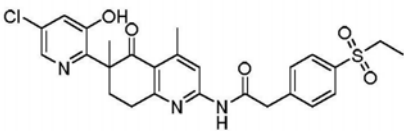
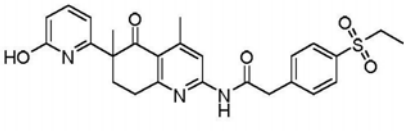
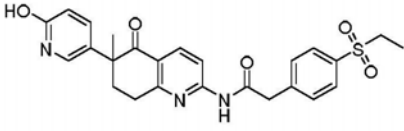
化合物编号	结构	表征数据
		(m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.28 (t, J = 7.41 Hz, 3H); LC-MS: 507.3 [M+H] <sup>+</sup> .
30		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.39 (d, J = 5.12 Hz, 1H), 7.86 - 8.00 (m, 4H), 7.53 (d, J = 8.23 Hz, 2H), 6.75 (d, J = 5.12 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 3.12 (q, J = 7.50 Hz, 2H), 2.79 - 2.96 (m, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.04 - 2.23 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.29 (t, J = 7.41 Hz, 3H); LC-MS: 509.3 [M+H] <sup>+</sup> .
31		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.83 - 8.03 (m, 4H), 7.52 (d, J = 8.05 Hz, 2H), 7.28 - 7.32 (m, 1H), 6.91 (d, J = 9.15 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 3.11 (q, J = 7.44 Hz, 3H), 2.84 - 3.01 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.13 - 2.31 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.28 (s, 3H); LC-MS: 509.3 [M+H] <sup>+</sup> .
32		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.73 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.33 Hz, 3H), 7.74 - 7.84 (m, 2H), 7.50 (d, J = 7.89 Hz, 2H), 7.27 (s, 1H),

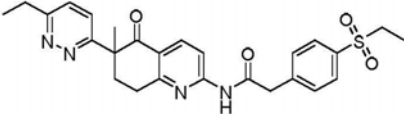
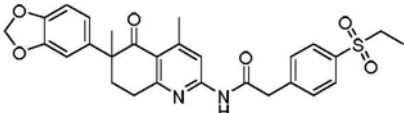
[0499]

化合物编号	结构	表征数据
		3.79 (s, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.83 - 2.92 (m, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.11 - 2.26 (m, 1H), 1.53 (s, 3H); LC-MS: 531.9 [M+H] <sup>+</sup> .
[0500] 33		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.97 - 8.06 (m, 1H), 7.90 - 7.95 (m, 4H), 7.66 - 7.72 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.05 Hz, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.44 - 3.53 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.89 - 2.98 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.15 (dd, J = 5.85, 8.69, 14.00 Hz, 1H), 1.75 (s, 3H); LC-MS: 504.7 [M+H] <sup>+</sup> .
34		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 11.03 (s, 1H), 7.78 - 7.84 (m, 3H), 7.69 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 7.53 - 7.58 (m, 3H), 3.84 (s, 2H), 3.13 - 3.29 (m, 3H), 2.71 (br s, 1H), 2.55 (s, 5H), 2.25 (s, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.22 (br s, 1H), 1.06 (t, J = 7.41 Hz, 4H); LC-MS: 493.19 [M+H] <sup>+</sup> .
35		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.97 (d, J = 8.33 Hz, 4H), 7.55 (d, J = 8.06 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 9.13 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 9.13 Hz,

化合物编号	结构	表征数据
		1H), 4.10 (s, 3H), 3.83 (s, 2H), 3.51 (s, 1H), 3.07 (s, 4H), 2.89 - 3.00 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 1.58 (s, 3H); LC-MS: 494.9 [M+H] <sup>+</sup> .
36		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sup>6</sup> ): δ 11.11 (s, 1H), 7.80 - 7.93 (m, 3H), 7.60 (d, J = 8.33 Hz, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.28 (q, J = 7.34 Hz, 3H), 3.00 (d, J = 18.00 Hz, 1H), 2.69 - 2.85 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.01 - 2.16 (m, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.09 (t, J = 7.39 Hz, 3H); LC-MS: 495.1 [M+H] <sup>+</sup> .
37		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.79 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.06 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.33 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 6.72 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 6.10 (d, J = 6.98 Hz, 1H), 4.13 (d, J = 6.99 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 2.69 Hz, 1H), 3.13 (q, J = 7.34 Hz, 2H), 2.89 - 2.93 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.45 - 2.55 (m, 1H), 2.18 (s, 1H), 2.05 (s, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.27 (d, J = 7.52 Hz, 4H); LC-MS: 494.3 [M+H] <sup>+</sup> .

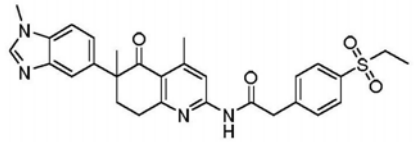
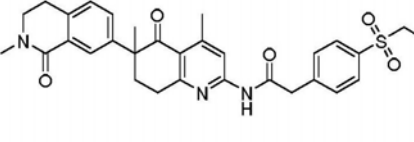
[0501]

化合物编号	结构	表征数据
38		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.35 (s, 1H), 7.97 (d, J = 1.88 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.33 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.06 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 1.61 Hz, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.05 - 3.31 (m, 6H), 2.77 (s, 3H), 1.96 - 2.22 (m, 1H), 1.24 - 1.30 (m, 5H); LC-MS: 528.3 [M+H] <sup>+</sup> .
[0502] 39		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sup>6</sup> ): δ 11.1 (br s, 1H), 7.88 - 7.82 (m, 3H), 7.56-7.58 (m, 2H), 7.20 (br s, 1H), 5.55 - 5.7 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.24 - 3.26 (m, 3H), 2.96 - 3.08 (m, 2H), 2.70 - 2.80 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 1.99 - 2.08 (m, 2H), 1.06 - 1.10 (m, 3H); LC-MS: 494.3 [M+H] <sup>+</sup> .
40		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 9.24 (br s, 1H), 8.35 (d, J = 8.87 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.60 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.33 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.06 Hz, 2H), 7.46 (dd, J = 2.42, 9.67 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.59 (d, J = 9.40 Hz, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.48 (q, J = 6.98 Hz, 1H), 3.12 (q, J = 7.43 Hz, 2H),

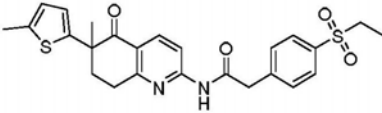
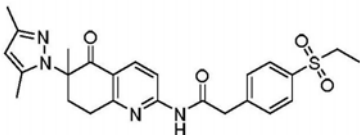
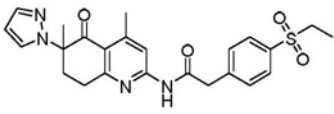
化合物编号	结构	表征数据
		2.80 - 3.03 (m, 2H), 2.51 (d, J = 14.51 Hz, 1H), 2.19 - 2.33 (m, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.27 - 1.30 (m, 3H); LC-MS: 480.3 [M+H] <sup>+</sup> .
41		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 9.02 (br s, 1H), 8.13 (d, J = 8.60 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.87 Hz, 1H), 7.72 - 7.83 (m, 4H), 7.54 (d, J = 8.06 Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.11 (q, J = 7.25 Hz, 1H), 2.99 - 3.05 (m, 2H), 2.94 (t, J = 8.33 Hz, 2H), 1.87 - 2.24 (m, 4H), 1.19 (s, 3H), 1.12 (s, 3H); LC-MS: 493.3 [M+H] <sup>+</sup> .
42		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.90 (d, J = 8.06 Hz, 3H), 7.52 (d, J = 8.33 Hz, 2H), 6.63 - 6.70 (m, 2H), 6.53 (dd, J = 1.48, 8.19 Hz, 1H), 5.90 (d, J = 2.96 Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.11 (q, J = 7.34 Hz, 2H), 2.79 - 2.97 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.50 - 2.58 (m, 1H), 2.14 - 2.26 (m, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.28 (t, J = 7.52 Hz, 3H); LC-MS: 521.3 [M+H] <sup>+</sup> .

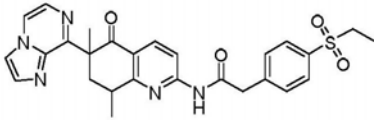
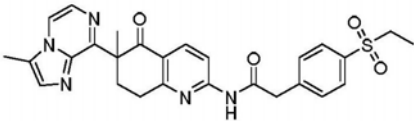
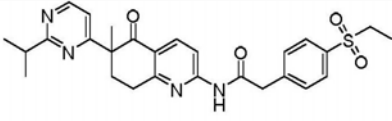
[0503]



化合物编号	结构	表征数据
43		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.97 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.06 Hz, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.33 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.33 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 1.48, 8.46 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 3.10 (q, J = 7.43 Hz, 2H), 2.80 - 2.99 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.70 (d, J = 2.69 Hz, 1H), 2.28 (dd, J = 5.64, 11.82, 14.24 Hz, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.27 (t, J = 7.39 Hz, 3H) LC-MS: 531.4 [M+H] <sup>+</sup> .
44		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.00 (d, J = 5.10 Hz, 2H), 7.87 - 7.94 (m, 3H), 7.52 (d, J = 8.06 Hz, 2H), 7.01 - 7.10 (m, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.52 (t, J = 6.72 Hz, 2H), 3.14 (s, 2H), 3.11 (d, J = 7.52 Hz, 2H), 2.93 (dt, J = 2.82, 6.51 Hz, 2H), 2.83 (dd, J = 4.03, 8.33 Hz, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.68 (br s, 1H), 2.16 - 2.26 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.28 (t, J = 7.39 Hz, 3H) LC-MS: 560.3 [M+H] <sup>+</sup> .

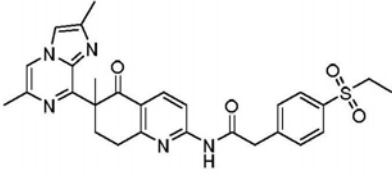
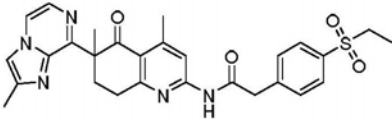
[0504]

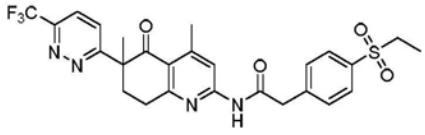
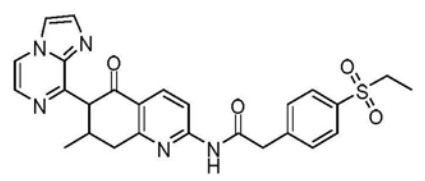
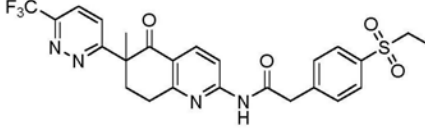
化合物编号	结构	表征数据
45		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-d}^6$ ): $\delta$ 8.40 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.48 (s, 1H), 6.42 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 3.14-3.06 (m, 3H), 2.89-2.80 (m, 1H), 2.51-2.05 (m, 4H), 1.30-1.25 (m, 4H). LC-MS: 483.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
[0505] 46		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ): $\delta$ 8.00 (d, $J = 8.33$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 8.06$ Hz, 2H), 7.82 (d, $J = 8.33$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.33$ Hz, 2H), 6.01 (s, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.23 (q, $J = 7.25$ Hz, 2H), 3.11 (t, $J = 8.19$ Hz, 2H), 2.73 - 2.81 (m, 2H), 2.24 (d, $J = 12.09$ Hz, 6H), 1.24 (t, $J = 7.39$ Hz, 3H); LC-MS: 481.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
47		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-d}^6$ ): $\delta$ 7.80 - 7.90 (m, 4H), 7.59 (d, $J = 8.33$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J = 1.34$ Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.62 (br s, 3H), 3.18 - 3.43 (m, 2H), 2.80 - 3.10 (m, 3H), 2.27 - 2.37 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.08

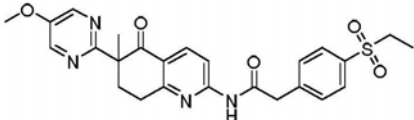
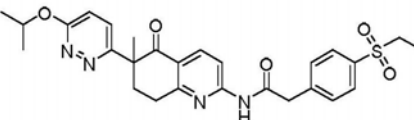
化合物编号	结构	表征数据
		(t, $J = 7.25$ Hz, 3H); LC-MS: 467.3 $[M+H]^+$ .
48		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 8.46 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.92-7.90 (m, 3H), 7.79 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.56-7.54 (m, 3H), 3.84 (s, 2H), 3.78-3.74 (m, 1H), 3.15-3.09 (m, 2H), 2.54-2.53 (m, 1H), 2.02-1.99 (m, 1H), 1.87 (s, 3H), 1.31-1.27 (m, 6H). LC-MS: 518.0 $[M+H]^+$ .
49		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 8.45 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.72 (s, 2H), 7.55 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 3.83 (s, 1H), 3.69 - 3.62 (m, 1H), 3.15 - 3.09 (m, 2H), 3.19 - 2.96 (m, 1H), 2.77 - 2.70 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.19 - 2.12 (m, 1H), 1.84 (s, 3H), 1.31 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); LC-MS: 518.1 $[M+H]^+$ .
50		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 8.53 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.04-8.15 (m,

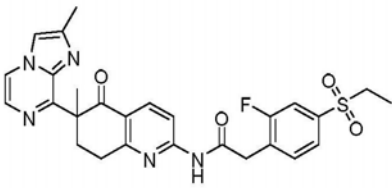
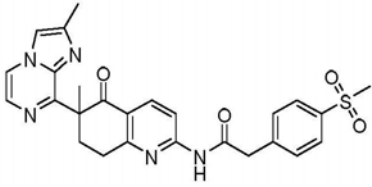
[0506]

[0507]

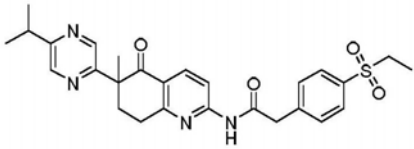
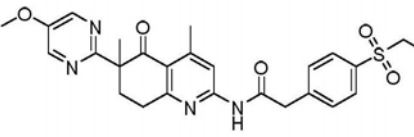
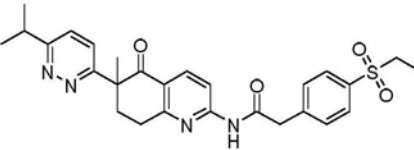
化合物编号	结构	表征数据
		2H), 7.92 (d, $J= 8.1$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J= 8.1$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J= 5.4$ Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.07 - 3.16 (m, 3H), 2.87 - 2.93 (m, 3H), 2.15 - 2.21 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.21- 1.31 (m, 9H); LC-MS: 507.3 $[M+H]^+$ .
51		$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 8.44 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.17-8.13 (m, 2H), 7.93 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.70-3.64 (m, 1H), 3.16-3.10 (m, 2H), 2.99-2.94 (m, 1H), 2.73-2.65 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.21-2.10 (m, 1H), 1.83 (s, 3H), 1.32-1.27 (m, 3H). LC-MS: 532.0 $[M+H]^+$ .
52		$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ): $\delta$ 11.0 (br s, 1H), 8.39 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.83-7.80 (m, 4H), 7.68 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.34-3.23 (m, 3H), 3.00-2.96 (m, 2H), 2.75-2.68 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.10-2.05 (m,

化合物编号	结构	表征数据
		1H), 1.59 (s, 3H), 1.10 (t, J = 7.6 Hz, 3H); LC-MS: 531.9 [M+H] <sup>+</sup> .
53		1H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.97 - 7.90 (m, 4H), 7.75 (d, J = 9Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 9Hz, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.16 - 3.08 (m, 3H), 3.03 - 2.99 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 1.58 (s, 6H), 1.31 - 1.21 (m, 5H); LC-MS: 547 [M+H] <sup>+</sup> .
[0508] 54		1H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.34 (d, J = 8.99 Hz, 1H), 8.18 (t, J = 8.99 Hz, 2H), 8.05 (d, J = 4.49 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.75-7.70 (m, 2H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.51 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.38-3.22 (m, 1H), 3.18-3.10 (m, 3H), 3.01-2.98 (m, 1H), 1.33 (t, J = 15 Hz, 3H), 1.04 (d, J = 6.6 Hz, 3H); LC-MS: 504.0 [M+H] <sup>+</sup> .
55		1H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.6 (br, 1H), 8.40 (d, J = 9Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.7Hz, 1H),

化合物编号	结构	表征数据
		7.91 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 9Hz, 1H), 7.68 (d, 3.88, J = 9.3 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.1Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.49 (s, 1H), 3.16-3.05 (m, 6H), 2.41 – 2.42 (m, 1H), 1.31 – 1.21 (m, 5H); LC-MS: 532 [M+H] <sup>+</sup> .
[0509] 56		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.45 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 8.28 (s, 2H), 8.16 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 7.92 (d, J= 6.6 Hz, 2H), 7.55 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.83 (s, 2H), 3.08-3.15 (m, 2H), 2.70 - 2.88 (m, 3H), 2.15 - 2.25 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.31 (t, J= 7.5 Hz, 3H); LC-MS: 495.0 [M+H] <sup>+</sup> .
57		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 11.0 (br s, 1H), 8.39 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 5.29-5.26 (m, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.26-3.20 (m, 3H), 2.90-2.86 (m, 1H), 2.66-2.59 (m, 2H), 1.45 (s, 3H), 1.26 (d, J = 6.0

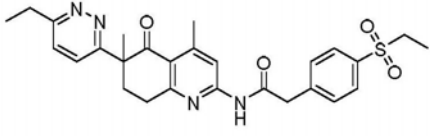
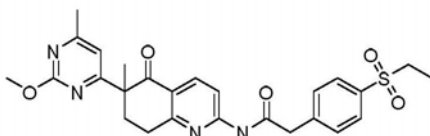
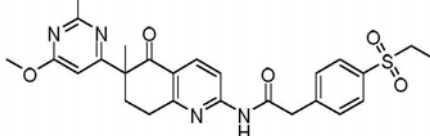
化合物编号	结构	表征数据
		Hz, 6H), 1.10 (t, J = 7.6 Hz, 3H); LC-MS: 522.8 [M+H] <sup>+</sup> .
58		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.44 (d, J = 8.70 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.13 (d, J = 8.70 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 4.50 Hz, 1H), 7.72-7.57 (m, 4H), 7.37 (s, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.74-3.66 (m, 1H), 3.49-3.48 (m, 1H), 3.16-3.09 (m, 2H), 2.97-2.91 (m, 1H), 2.73-2.62 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.20-2.11 (m, 1H), 1.84 (s, 3H), 1.32 (t, J = 15 Hz, 3H); LC-MS: 535.9 [M+H] <sup>+</sup> .
59		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 11.21 (br s, 1H), 8.42 (d, J = 8.48 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.89-7.83 (m, 3H), 7.62-7.59 (m, 3H), 3.88 (s, 2H), 3.56-3.53 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 2.98-2.96 (m, 1H), 2.50-2.49 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.10-2.05 (m, 1H), 1.70 (s, 3H); LC-MS: 503.6 [M+H] <sup>+</sup> .

[0510]

化合物编号	结构	表征数据
60		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.43-8.38 (m, 2H) 8.29 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.14 - 3.09 (m, 4H), 2.99 - 2.92 (m, 1H), 2.78 - 2.73 (m, 1H), 2.62 - 2.58 (m, 1H), 2.10 - 2.04 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.30 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.14 - 1.12 (m, 6H), LC-MS: 506.9 [M+H] <sup>+</sup> .
61		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.26 (s, 2H), 7.99 (br s, 1H), 7.88 - 7.91 (m, 3H), 7.53 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 3.07 - 3.15 (m, 2H), 2.80 - 2.88 (m, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.13 - 2.17 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.30 (t, J = 7.5 Hz, 3H); LC-MS: 509.2 [M+H] <sup>+</sup> .
62		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.90-7.83 (m, 4H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.21

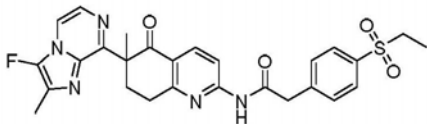
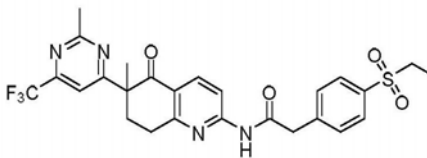
[0511]

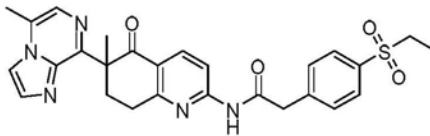
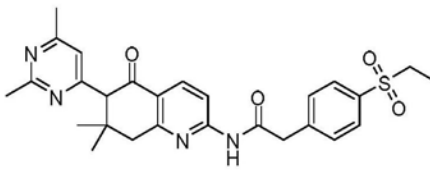
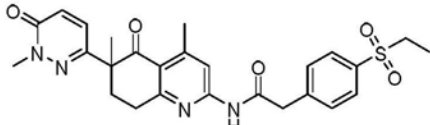


化合物编号	结构	表征数据
		- 3.18 (m, 1H) 3.12 – 2.96 (m, 4H), 2.55 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.33 – 1.24 (m, 9H), LC-MS: 507.6 [M+H] <sup>+</sup> .
63		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.92-7.89 (m, 4H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.30-7.23 (m, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.50 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.12 - 3.09 (m, 2H) 3.02 – 2.92 (m, 4H), 2.69 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.30 - 2.20 (m, 2H), 1.57 (s, 3H), 1.35-1.26 (m, 6H); LC-MS: 507.0 [M+H] <sup>+</sup> .
64		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 8.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.89(d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.63(d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.90 (s, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.23-3.16 (m, 2H), 3.06-2.98 (m, 1H), 2.93-2.79 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.28-1.18 (m, 3H). LC-MS: 509.3 [M+H] <sup>+</sup> .
65		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.38 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.04 (br s, 1H),

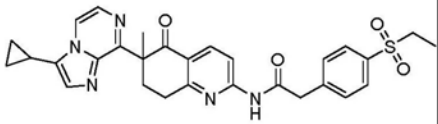
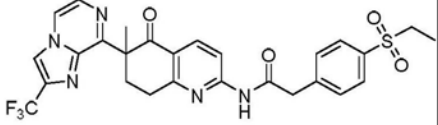
[0512]

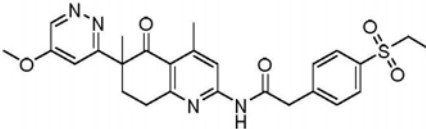
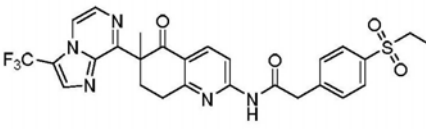
[0513]

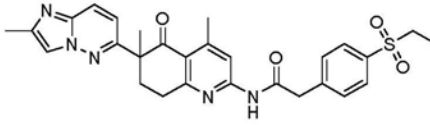
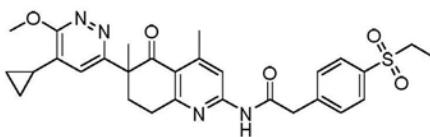
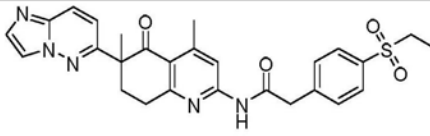
化合物编号	结构	表征数据
		7.91 (d, $J= 6.3$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J= 8.4$ Hz, 2H), 6.22 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 3.08-3.15 (m, 2H), 2.83 – 2.92 (m, 3H), 2.12 – 2.16 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.30 (t, $J= 7.5$ Hz, 3H); LC-MS: 509.3 [M+H] <sup>+</sup> .
66		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.44 (d, $J= 8.7$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J= 8.7$ Hz, 1H), 8.08 (br s, 1H), 7.91 (d, $J= 8.1$ Hz, 2H), 7.52 – 7.67 (m, 2H), 7.55 (d, $J= 8.1$ Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.57 – 3.65 (m, 1H), 3.07 – 3.15 (m, 2H), 2.90 – 2.98 (m, 1H), 2.67 – 2.73 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.11 – 2.18 (m, 1H), 1.82 (s, 3H), 1.31 (t, $J= 7.5$ Hz, 3H); LC-MS: 535.9 [M+H] <sup>+</sup> .
67		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.91 (d, $J= 8.4$ Hz, 3H), 7.55 (d, $J= 8.4$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J= 8.4$ Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.14 - 3.09 (m, 2H), 3.02 (t, $J= 8.0$ Hz, 2H), 2.60 (s, 2H), 2.59 (t, $J= 8.4$ Hz, 2H), 1.75 (s, 3H), 1.31 (t, $J= 7.6$ Hz, 3H); LC-MS: 547.3

化合物编号	结构	表征数据
68		<p>[M+H]<sup>+</sup>.</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.38 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.306 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 8.09 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.68 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 3.70-3.33 (m, 2H), 3.30-3.24 (m, 2H), 3.15-3.05 (m, 1H), 2.75-2.68 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.20-2.16 (m, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.29-1.22 (m, 3H); LC-MS: 518.4 [M+H]<sup>+</sup>.</p>
69		<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.85 (s, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.67 (s, 1H), 3.33-3.29 (m, 1H), 3.16-3.11 (m, 2H), 2.83-2.79 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.32-1.25 (m, 3H), 1.08 (s, 3H), 0.99 (s, 3H). LC-MS: 506.9 [M+H]<sup>+</sup>.</p>
70		<p><sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.90-7.96 (m, 4H), 7.55 (d, J = 8.4</p>

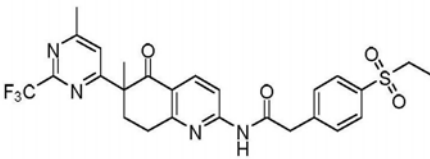
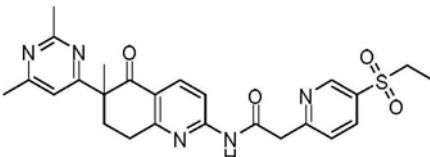
[0514]

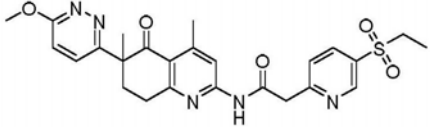
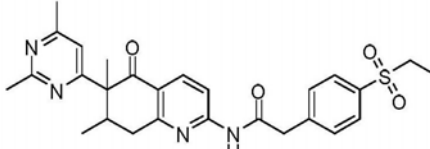
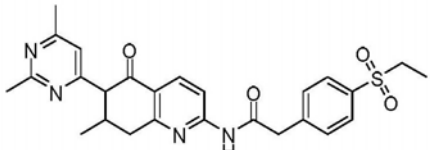
化合物编号	结构	表征数据
		Hz, 2H), 7.23 (d, $J= 9.6$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J= 9.6$ Hz, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.09-3.13 (m, 2H), 2.98 -3.00 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.59 - 2.64 (m, 1H), 2.12-2.15(m, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.31 (t $J= 7.5$ Hz, 3H). LC-MS: 509.3 $[M+H]^+$ .
[0515]  71		$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 8.44 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.01 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.91(d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.73 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H) 7.54 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.63 - 3.60 (m, 1H), 3.14 - 3.08 (m, 2H) 3.08 - 2.98 (m, 1H), 2.73 - 2.65 (m, 1H), 2.23 - 2.13 (m, 1H), 1.82 (s, 3H), 1.30 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.22-1.18 (m, 1H), 1.07-1.05 (m, 2H), 0.73-0.80 (m, 2H); LC-MS: 544.6 $[M+H]^+$ .
72		$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 8.46 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.99-7.92 (m, 3H), 7.97 (d, $J = 8.0$

化合物编号	结构	表征数据
		Hz, 1H) 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.69 - 3.62 (m, 1H), 3.17 - 3.11 (m, 2H) 3.02 - 2.98 (m, 1H), 2.73 - 2.65 (m, 1H), 2.23 - 2.216 (m, 1H), 1.87 (s, 3H), 1.33 (t, J = 7.2 Hz, 3H); LC-MS: 572.1 [M+H] <sup>+</sup> .
[0516] 73		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.79 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 2H) 6.76 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.14-3.01 (m, 4H), 2.92-2.90 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.23-2.01 (m, 1H), 1.61-1.59 (m, 3H), 1.30-1.26 (m, 3H). LC-MS: 509.5 [M+H] <sup>+</sup> .
74		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.94-7.91 (m, 4H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 2H) 3.84 (s, 1H), 3.55 - 3.48 (m, 1H), 3.15 - 3.09 (m, 2H) 3.09 - 3.04 (m, 1H), 2.82 - 2.77 (m, 1H), 2.16 - 2.09 (m, 1H), 1.83 (s, 3H), 1.31 (t,

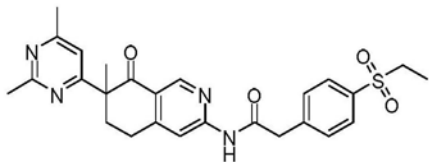
化合物编号	结构	表征数据
		J = 7.6 Hz, 3H); LC-MS: 572.4 [M+H] <sup>+</sup> .
75		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.13 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.13-3.09 (m, 2H), 2.99-2.96 (m, 2H), 2.80-2.76 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.24-2.13 (m, 2H), 1.60-1.57 (m, 3H) 1.33-1.28 (m, 4H), 0.88-0.81 (m, 2H). LC-MS: 532.4 [M+H] <sup>+</sup> .
76		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.94-7.89 (m, 4H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.67 (s, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.80 (s, 2H), 3.14-3.05 (m, 3H), 2.95-2.86 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.20-2.03 (m, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.30-1.26 (m, 6H), 1.08-1.02 (m, 2H), 0.90-0.86 (m, 2H), 0.76-0.72 (m, 1H), 0.66-0.63 (m, 1H). LC-MS: 549.3 [M+H] <sup>+</sup> .
77		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.96-7.87 (m, 5H), 7.81 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz,

[0517]

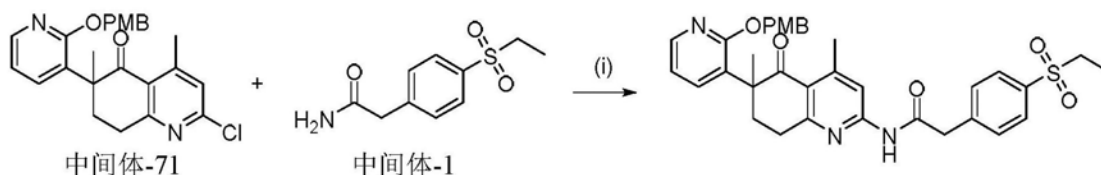
化合物编号	结构	表征数据
		2H), 7.00 (d, J = 9.60 Hz, 1H) 3.81 (s, 2H), 3.14-3.10 (m, 2H), 3.01-3.00 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.25-2.40 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.30-1.26 (m, 4H). LC-MS: 518.4 [M+H] <sup>+</sup> .
78 [0518]		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.92 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.18 (s, 1H), 3.84 (s, 1H), 3.13 - 3.11 (m, 2H), 3.03 - 2.95 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.27 - 2.20 (m, 2H), 1.58 (s, 3H), 1.3 (t, J = 6.4 Hz, 3H); LC-MS: 547.2 [M+H] <sup>+</sup> .
79		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 9.64 (br s, 1H) 9.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.20 - 8.11 (m, 2H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.19 - 3.14 (m, 2H), 2.97 - 2.93 (m, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.16 - 2.11 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.34 (t, J = 4.8 Hz, 3H); LC-MS: 494.6 [M+H] <sup>+</sup> .

化合物编号	结构	表征数据
80		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 9.40 (br s, 1H), 9.12 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.19 - 8.22 (m, 1H), 7.91 (br s, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 6.91 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.00 (s, 2H), 3.13 - 3.12 (m, 2H), 2.89 - 3.14 (m, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.18 - 2.20 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.35 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H); LC-MS: 510.3 [M+H] <sup>+</sup> .
[0519] 81		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.34 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 6.88 (s, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.15-3.03 (m, 3H), 2.83-2.77 (m, 1H), 2.44-2.39 (m, 6H), 1.64 (s, 3H), 1.31-1.27 (m, 3H), 1.13-1.10 (m, 3H). LC-MS: 507.7 [M+H] <sup>+</sup> .
82		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.30 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 7.57-7.55 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.49 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 1H),

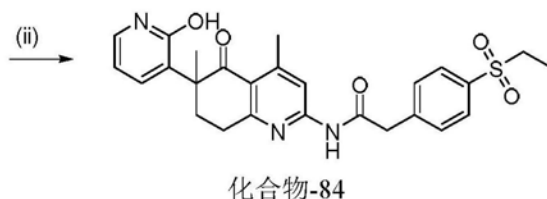


化合物编号	结构	表征数据
		3.16-3.10 (m, 3H), 2.87-2.83 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 1.31-1.28 (m, 3H), 0.99-0.98 (m, 2H).LC-MS: 493.1 [M+H] <sup>+</sup> .
[0520]	<p>83</p> 	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sup>6</sup> ): δ 11.1 (s, 1H), 8.26 (d, J=8.7Hz, 1H), 8.06 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.13 (s, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.76-2.72 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.1-1.05 (m, 3H). LC-MS: 493.3 [M+H] <sup>+</sup> .

[0521] 实施例2:合成2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(2-(4-甲氧基苄基)氧基)吡啶-3-基)-4,6-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺(化合物84)



[0522]



[0523] 步骤i:合成2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(2-((4-甲氧基苄基)氧基)吡啶-3-基)-4,6-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺

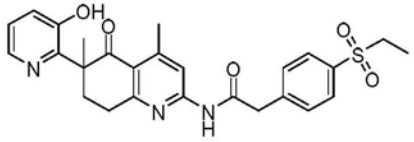
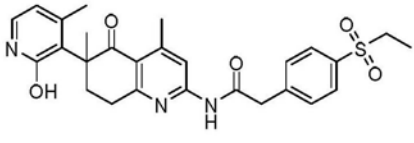
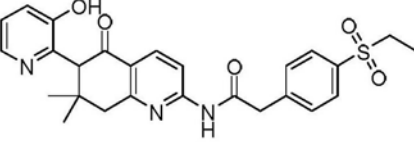
[0524] 2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(2-((4-甲氧基苄基)氧基)吡啶-3-基)-4,6-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺是按照与实施例1相似的规程通过适当地更改反应物、试剂量、溶剂和反应条件制备的。LC-MS:614.4[M+H]<sup>+</sup>。

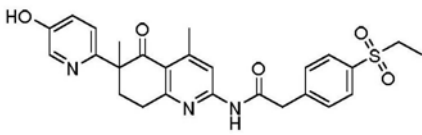
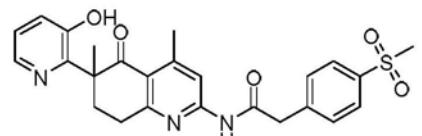
[0525] 步骤ii:合成2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(2-(4-甲氧基苄基)氧基)吡啶-3-基)-4,6-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺

[0526] 在氮气环境中,向经过搅拌的2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(2-((4-甲氧基苄基)氧基)吡啶-3-基)-4,6-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺

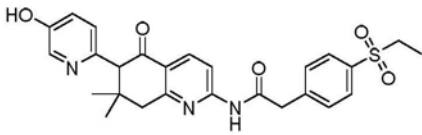
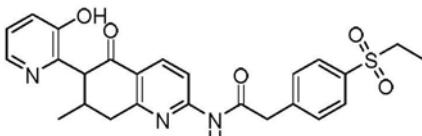
基) 氧基) 吡啶-3-基) -4,6-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基) 乙酰胺 (0.08g, 0.13mmol) 的甲醇/乙酸乙酯 (3mL/3mL) 溶液添加10%的钯碳 (0.015g), 然后在氢气正压下使用气囊将反应混合物搅拌12小时。过滤掉Pd/C并对滤出液进行浓缩, 得到粗品, 然后使用制备型HPLC对粗品进行提纯, 得到目标化合物 (0.01g, 15.6%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 11.58-11.71 (m, 1H), 9.34 (br s, 1H), 7.74-7.89 (m, 3H), 7.44 (d, J=8.02Hz, 3H), 7.15 (d, J=6.06Hz, 1H), 6.29 (t, J=6.75Hz, 1H), 3.60-3.82 (m, 2H), 3.00-3.15 (m, 3H), 2.82-2.97 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.70-1.81 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.24-1.27 (m, 3H). LC-MS: 494.6 [M+H]<sup>+</sup>.

[0527] 下列化合物 (2-83) 是按照与实施例2相似的规程通过适当地更改反应物、试剂量、溶剂和反应条件制备的。

化合物编号	化合物结构	表征数据
85		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.37 (br s, 1H), 8.02 - 8.14 (m, 2H), 7.85 - 7.96 (m, 3H), 7.51 (d, J = 8.06 Hz, 2H), 7.03 - 7.13 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.32 - 3.47 (m, 1H), 3.04 - 3.17 (m, 3H), 2.88 - 2.99 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.03 - 2.15 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.28 (t, J = 7.39 Hz, 3H); LC-MS: 494.3 [M+H] <sup>+</sup> .
[0528] 86		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 11.55 (br s, 1H), 11.00 (s, 1H), 7.75 - 7.92 (m, 3H), 7.61 (d, J = 8.33 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 6.98 Hz, 1H), 6.00 (d, J = 6.98 Hz, 1H), 3.97 (br s, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.28 (q, J = 7.25 Hz, 2H), 2.97 - 3.07 (m, 1H), 2.78 - 2.88 (m, 1H), 2.61 - 2.70 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.63 - 1.76 (m, 1H), 1.33 (s, 3H), 1.09 (t, J = 7.25 Hz, 3H); LC-MS: 508.3 [M+H] <sup>+</sup> .
87		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 11.24 (s, 1H), 10.07 (br s, 1H), 8.12 - 8.18 (m, 1H), 8.06 (d, J =

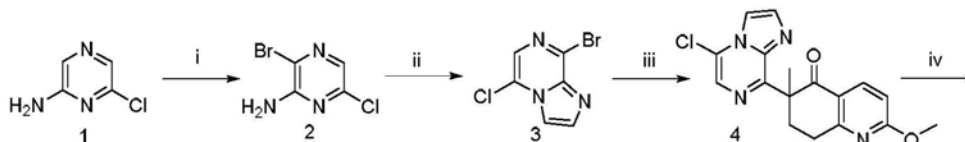
化合物编号	化合物结构	表征数据
		8.60 Hz, 1H), 7.83 - 7.88 (m, 2H), 7.63 (d, J = 8.06 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 6.98 Hz, 1H), 7.09 (br s, 1H), 4.16 (br s, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.24 - 3.30 (m, 2H), 3.17 (s, 1H), 2.69 (d, J = 15.85 Hz, 1H), 2.09 (s, 1H), 1.08 (d, J = 11.82 Hz, 5H), 0.92 (br s, 3H); LC-MS: 494.2 [M+H] <sup>+</sup> .
[0529]  88		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sup>6</sup> ): δ 11.03 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.79 - 7.87 (m, 3H), 7.58 (d, J = 8.24 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 1.32 Hz, 2H), 4.03 (q, J = 7.25 Hz, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.26 (d, J = 7.58 Hz, 1H), 2.72 (br s, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.03 - 2.20 (m, 1H), 1.99 (s, 1H), 1.34 (s, 3H), 1.08 (t, J = 7.25 Hz, 3H); LC-MS: 494.4 [M+H] <sup>+</sup> .
89		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.36 (br s, 1H), 8.11 (d, J = 2.20 Hz, 2H), 7.90 - 7.99 (m, 3H), 7.53 (d, J = 8.23 Hz, 2H), 7.05 - 7.15 (m, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.51 (br s, 1H), 3.33 - 3.47 (m,

[0530]

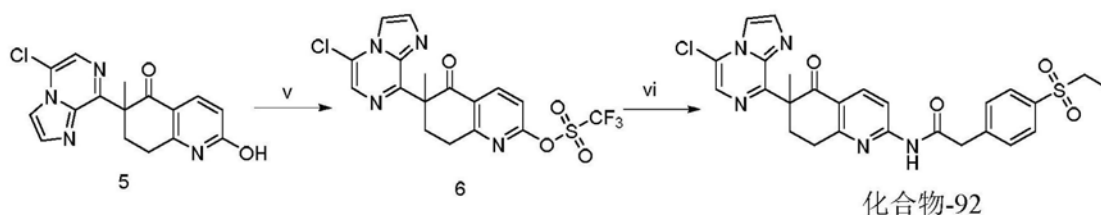
化合物编号	化合物结构	表征数据
		1H), 3.12 (d, J = 5.12 Hz, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.90 - 3.01 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.06 - 2.16 (m, 1H), 1.67 (br s, 2H); LC-MS: 480.3 [M+H] <sup>+</sup> .
90		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.26 - 8.33 (m, 2H), 8.14 (d, J = 8.57 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.57 Hz, 3H), 7.52 (d, J = 8.24 Hz, 2H), 6.99 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.64 (s, 1H), 3.25 (d, J = 17.48 Hz, 1H), 3.13 (q, J = 7.25 Hz, 2H), 2.70 (d, J = 17.15 Hz, 1H), 1.29 (t, J = 7.42 Hz, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.91 (s, 3H); LC-MS: 494.3 [M+H] <sup>+</sup> .
91		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.26 - 8.33 (m, 2H), 8.14 (d, J = 8.57 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.57 Hz, 3H), 7.52 (d, J = 8.24 Hz, 2H), 6.99 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.64 (s, 1H), 3.25 (d, J = 17.48 Hz, 1H), 3.13 (q, J = 7.25 Hz, 2H), 2.70 (d, J = 17.15 Hz, 1H), 1.29 (t, J = 7.42 Hz, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.91 (s, 3H); LC-MS: 479.8

化合物编号	化合物结构	表征数据
[0531]		[M+H] <sup>+</sup> .

[0532] 实施例3:合成N-(6-(5-氯咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-6-甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙酰胺(化合物92)



[0533]



[0534] 步骤i:合成3-溴-6-氯吡嗪-2-胺

[0535] 在-10℃的温度下,向6-氯吡嗪-2-胺(15.0g,115mmol)的DCM(150mL)溶液缓慢分批添加N-溴丁二酰亚胺(20.6g,115mmol),搅拌4小时。用水洗涤反应混合物,并分离有机层。在Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥有机层,并进行减压浓缩,得到粗品。通过柱色谱法(硅胶柱:100-200目,用DCM稀释)对粗品进行提纯,得到3-溴-6-氯吡嗪-2-胺(7.5g,31%)。

[0536] 步骤ii:合成8-溴-5-氯咪唑并[1,2-a]吡嗪

[0537] 将3-溴-6-氯吡嗪-2-胺(5g,24.0mmol)和溴代乙醛缩二乙醇(5.2g,26.0mmol)在DMF(20mL)中的混合物在50℃的温度下搅拌12小时。在高真空下蒸发挥发物,得到残留物。在乙醇(20mL)中溶解残留物,回流12小时。减压蒸发挥发物,得到粗品。通过柱色谱法(硅胶柱:100-200目,用DCM稀释)对粗品进行提纯,得到8-溴-5-氯咪唑并[1,2-a]吡嗪(0.35g,6%)。

[0538] 步骤iii:合成6-(5-氯咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-2-甲氧基-6-甲基-7,8-二氢喹啉-5(6H)-酮

[0539] 该步骤是使用与中间体38的制备过程相同的规程完成的。

[0540] 步骤iv:合成6-(5-氯咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-2-羟基-6-甲基-7,8-二氢喹啉-5(6H)-酮

[0541] 将6-(5-氯咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-2-甲氧基-6-甲基-7,8-二氢喹啉-5(6H)-酮(0.12g,0.35mmol)、三甲基氯硅烷(0.041g,0.38mmol)和碘化钠(0.06g,0.38mmol)在乙腈(10mL)中的混合物在60℃的温度下搅拌1小时。用乙酸乙酯稀释反应混合物,再用水洗涤。分离有机层,用浓盐水洗涤,然后在无水硫酸钠上干燥并进行减压蒸发,得到6-(5-氯咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-2-羟基-6-甲基-7,8-二氢喹啉-5(6H)-酮(0.08g,70%)。

[0542] 步骤v:合成6-(5-氯咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-6-甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基三氟甲磺酸酯

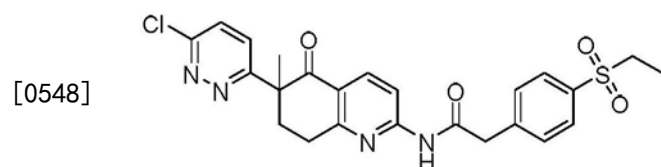
[0543] 在0℃的温度下,向6-(5-氯咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-2-羟基-6-甲基-7,8-二氢喹啉-5(6H)-酮(0.08g,0.24mmol)的吡啶(10mL)溶液添加三氟甲磺酸酐(0.14g,0.48mmol),并在室温下搅拌0.5小时。从反应混合物中蒸发挥发物,得到残留物。将残留物在乙酸乙酯中溶解,并用水洗涤。分离有机层,用浓盐水洗涤,然后在无水硫酸钠上干燥并进行减压蒸发,得到6-(5-氯咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-6-甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基三氟甲磺酸酯(0.07g,63%)。

[0544] 步骤vi:合成N-(6-(5-氯咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-6-甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙酰胺

[0545] 通过使用与实施例1相同的规程,对6-(5-氯咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-6-甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基三氟甲磺酸酯进行耦合。

[0546]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 8.44 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.18 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 8.11 (s, 1H), 7.92 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.80-7.77 (m, 3H), 7.55 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 3.84 (s, 1H), 3.62-3.56 (m, 1H), 3.14-3.09 (m, 2H), 3.05-2.99 (m, 1H), 2.80-2.73 (m, 1H), 2.17-2.12 (m, 1H), 1.88 (s, 3H), 1.31 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 3H); LC-MS: 538.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

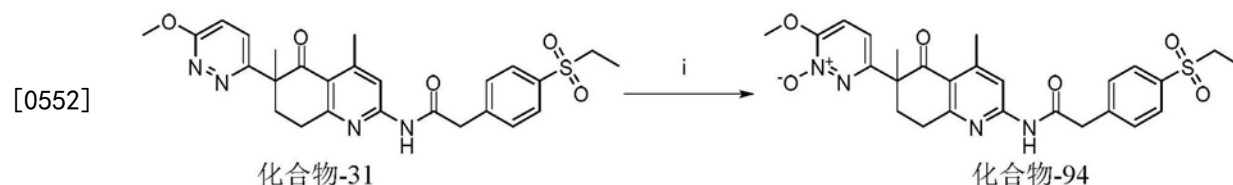
[0547] 化合物93:N-(6-(6-氯吡嗪-3-基)-6-甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙酰胺的合成



[0549] 该化合物是按照与实施例3相似的规程通过适当地更改反应物、试剂量、溶剂和反应条件制备的。

[0550]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 8.34 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 8.13 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 8.05 (s, 1H), 7.90 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 7.53 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 7.42 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.13-2.92 (m, 5H), 2.32-2.25 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.29 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 3H) LC-MS: 499.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0551] 实施例4:合成3-(2-(2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙酰胺基)-4,6-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-6-基)-6-甲氧基吡嗪1-氧化物(化合物94)

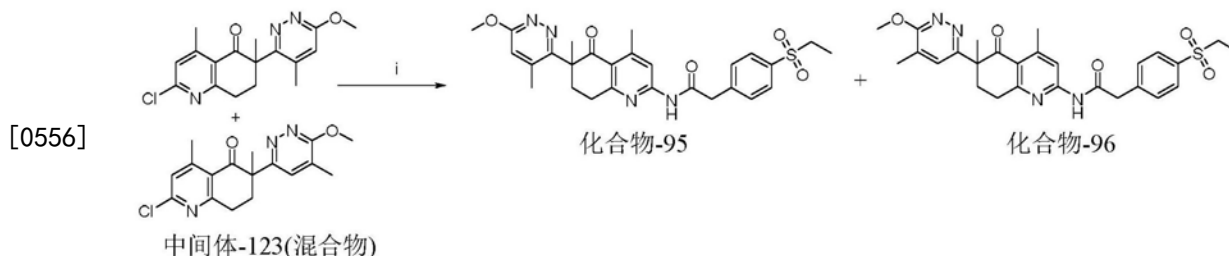


[0553] 在0℃的温度下,向2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(6-甲氧基咪唑-3-基)-4,6-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺(0.1g,0.196mmol)与二氯甲烷(5mL)的混合物中添加mCPBA(0.34g,0.196mmol),使反应混合物回暖至室温并在室温下搅拌4小时。然后加冰水淬灭反应混合物,用二氯甲烷稀释,再用水洗涤。在硫酸钠上干燥有机层,并进行过滤和减压浓缩,得到残留物。通过快速色谱法(使用80%的乙酸乙酯/己烷溶液)对残留物进行提纯,得到纯净的目标化合物(0.03g,29%)。

[0554]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 10.39 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.94 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 7.57 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.30 (s, 1H), 6.95 (d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H), 4.07 (s, 3H), 3.93 (s, 2H), 3.39-

3.34 (m, 1H), 3.15-3.10 (m, 2H), 2.97-2.93 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.28-2.19 (m, 1H), 1.55 (s, H), 1.31-1.27 (m, 3H); LC-MS: 525.3 [M+H]<sup>+</sup>.

[0555] 实施例5: 合成2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(6-甲氧基-4-甲基哒嗪-3-基)-4,6-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺(化合物95)和2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(6-甲氧基-5-甲基哒嗪-3-基)-4,6-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺(化合物96)



[0557] 通过使用与实施例1相同的规程,对2-氯-6-(6-甲氧基-4-甲基哒嗪-3-基)-4,6-二甲基-7,8-二氢喹啉-5(6H)-酮和2-氯-6-(6-甲氧基-5-甲基哒嗪-3-基)-4,6-二甲基-7,8-二氢喹啉-5(6H)-酮的混合物进行耦合。

[0558] 区域异构体的提纯和分离:先后使用柱色谱法(60-120目的硅胶柱,30-70%的己烷/乙酸乙酯溶液)和制备型HPLC[色谱柱:Kinetex EVO C18100A axia(21.2mm x 150mm, 5 μ);流动相:水和乙腈与甲醇的1:1混合物]对粗品进行提纯,得到快速移动的异构体2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(6-甲氧基-4-甲基哒嗪-3-基)-4,6-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺(0.042g, 13%)和慢速移动的异构体2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(6-甲氧基-5-甲基哒嗪-3-基)-4,6-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺(0.03g, 10%)。质谱数据分别如下所示。

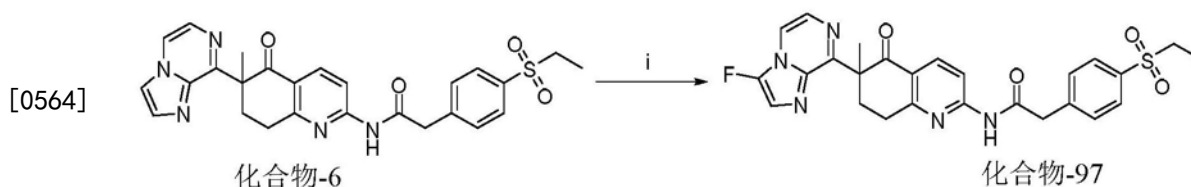
[0559] 化合物95:

[0560] <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDC13): δ7.89-7.95 (m, 4H), 7.54 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 2.89-3.15 (m, 5H), 2.67 (s, 3H), 2.05-2.12 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.3 (t, J=7.5Hz, 3H); LC-MS: 523.3 [M+H]<sup>+</sup>.

[0561] 化合物96:

[0562] <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDC13): δ7.89-7.92 (m, 4H), 7.54 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.08 (d, J=0.9Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.80 (s, 2H), 3.08-3.15 (m, 2H), 2.91-2.96 (m, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.05-2.14 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.3 (t, J=7.5Hz, 3H); LC-MS: 523.2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0563] 实施例6: 合成2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(3-氟咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-6-甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺(化合物97)



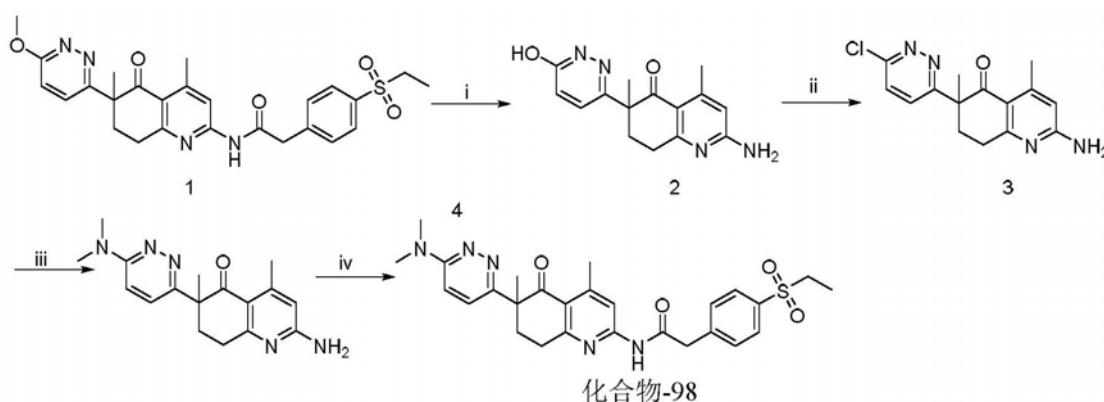
[0565] 在0℃的温度下,向2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-6-甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺(化合物6, 0.4g, 0.8mmol)的乙腈(15mL)



溶液中添加 Selectfluor<sup>®</sup> (0.28g, 0.145mmol) 的 THF:水 (1:1, 15mL) 溶液, 持续 20 分钟。使反应混合物回暖至室温, 并在室温下搅拌 48 小时。减压蒸发反应混合物, 得到残留物。在乙酸乙酯和水之间分配残留物。用浓盐水洗涤有机层, 然后在无水硫酸钠上干燥并进行减压蒸发, 得到粗品。使用制备型 HPLC (色谱柱: Gemini NXC18: 1.2mm\*150mm; 流动相: 乙腈和水) 对粗品进行提纯, 得到 2-(4-(乙基磺酰基) 苯基)-N-(6-(3-氟咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-6-甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基) 乙酰胺 (0.03g, 7%)。

[0566] <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.46 (d, J=8.7Hz, 1H), 8.19 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.93 (d, J=6.6Hz, 2H), 7.72-7.78 (m, 2H), 7.56 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.27-7.29 (m, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.54-3.59 (m, 1H), 3.08-3.15 (m, 2H), 2.96-3.08 (m, 1H), 2.79-2.81 (m, 1H), 2.11-2.17 (m, 1H), 1.82 (s, 3H), 1.31 (t, J=7.5Hz, 3H); LC-MS: 522.4 [M+H]<sup>+</sup>.

[0567] 实施例 7: 合成 N-(6-(6-(二甲基氨基) 哒嗪-3-基)-4,6-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基) 苯基) 乙酰胺 (化合物 98)



[0568]

[0569] 步骤 i: 合成 2-氨基-6-(6-羟基哒嗪-3-基)-4,6-二甲基-7,8-二氢喹啉-5(6H)-酮

[0570] 将 2-(4-(乙基磺酰基) 苯基)-N-(6-(6-甲氧基哒嗪-3-基)-4,6-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基) 乙酰胺 (化合物 31, 0.5g, 0.098mmol) 与 48% 的溴化氢水溶液 (10ml) 的混合物在 60°C 的温度下搅拌 3 小时。减压蒸发挥发物, 得到残留物。用 10% 的碳酸氢钠溶液中和残留物, 再用乙酸乙酯萃取。用水和浓盐水洗涤有机层, 然后在无水硫酸钠上干燥, 并进行减压蒸发, 得到 2-氨基-6-(6-羟基哒嗪-3-基)-4,6-二甲基-7,8-二氢喹啉-5(6H)-酮 (0.25g, 89%)。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.79 (br s, 1H), 7.45 (d, J=9.9Hz, 1H), 6.83-6.77 (m, 3H), 6.10 (s, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.96-1.93 (m, 2H), 1.33 (s, 3H), 1.21-1.06 (m, 2H); LC-MS: 285.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0571] 步骤 ii: 合成 2-氨基-6-(6-氯哒嗪-3-基)-4,6-二甲基-7,8-二氢喹啉-5(6H)-酮

[0572] 将 2-氨基-6-(6-羟基哒嗪-3-基)-4,6-二甲基-7,8-二氢喹啉-5(6H)-酮 (0.24g, 0.00084mmol) 和三氯氧磷 (15mL) 的混合物在 130°C 的温度下搅拌 3 小时。减压蒸发挥发物, 得到残留物。用 10% 的碳酸氢钠溶液中和残留物, 再用乙酸乙酯萃取。用水和浓盐水洗涤有机层, 然后在无水硫酸钠上干燥, 并进行减压蒸发, 得到 2-氨基-6-(6-氯哒嗪-3-基)-4,6-二甲基-7,8-二氢喹啉-5(6H)-酮 (0.18g, 72%)。LC-MS: 303.3.0 [M+H]<sup>+</sup>.

[0573] 步骤 iii: 合成 2-氨基-6-(6-(二甲基氨基) 哒嗪-3-基)-4,6-二甲基-7,8-二氢喹啉-5(6H)-酮

[0574] 在密封管中, 将 2-氨基-6-(6-氯哒嗪-3-基)-4,6-二甲基-7,8-二氢喹啉-5(6H)-

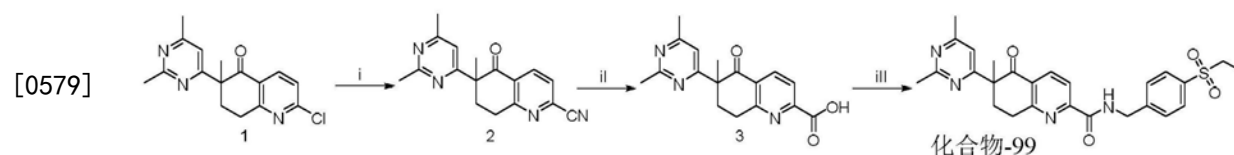
酮 (0.17g, 0.56mmol) 和 40% 的二甲胺水溶液 (5.0ml) 的混合物在 100°C 的温度下搅拌 12 小时, 然后进行冷却, 得到固体。通过过滤收集固体, 得到 2-氨基-6-(6-(二甲基氨基) 哒嗪-3-基)-4,6-二甲基-7,8-二氢喹啉-5(6H)-酮 (0.1g, 58%)。LC-MS: 312.2 [M+H]<sup>+</sup>。

[0575] 步骤iv: N-(6-(6-(二甲基氨基) 哒嗪-3-基)-4,6-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基) 苄基) 乙酰胺

[0576] 向 2-氨基-6-(6-(二甲基氨基) 哒嗪-3-基)-4,6-二甲基-7,8-二氢喹啉-5(6H)-酮 (0.08g, 0.26mmol)、2-(4-(乙基磺酰基) 苄基) 乙酸 (0.07g, 0.31mmol) 和三乙胺 (0.052g, 0.5mmol) 的二氯甲烷 (20mL) 溶液添加 50% (按重量计算) 的丙基磷酸酐/乙酸乙酯溶液 (0.245mL, 0.52mmol), 并在室温下搅拌 2 小时。用水洗涤反应混合物。用浓盐水洗涤有机层, 然后在无水硫酸钠上干燥并进行减压蒸发, 得到粗品。通过快速柱色谱法 (使用 50-100% 的乙酸乙酯/己烷溶液) 对粗品进行提纯, 得到 N-(6-(6-(二甲基氨基) 哒嗪-3-基)-4,6-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基) 苄基) 乙酰胺 (0.04g, 30%)。

[0577] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.20 (br s, 1H), 7.90-7.88 (m, 3H), 7.533 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.08 (d, J=9.6Hz, 1H), 6.7 (d, J=9.6Hz, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.12-3.08 (m, 5H), 2.99-2.92 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.18-2.16 (m, 2H), 1.51 (s, 3H), 1.298-1.261 (t, J=7.2Hz, 3H); LC-MS: 522.3 [M+H]<sup>+</sup>。

[0578] 实施例8: 合成 6-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)-N-(4-(乙基磺酰基) 苄基)-6-甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-甲酰胺 (化合物99)



[0580] 步骤i: 6-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)-6-甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-腈

[0581] 向 2-氯-6-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)-6-甲基-7,8-二氢喹啉-5(6H)-酮 (2.5g, 8.3mmol) 与二甲基乙酰胺 (25mL) 的混合物中添加氧化锌 (1.9g, 17.7mmol) 和四(三苯基膦) 钯 (0) (0.38g, 0.33mmol)。将产生的反应混合物在 90°C 的温度下搅拌 2 小时。将反应混合物冷却至室温, 并通过寅式盐垫过滤。用乙酸乙酯稀释滤出液, 再用水洗涤。用浓盐水洗涤有机层, 然后在无水硫酸钠上干燥并进行减压蒸发, 得到粗品。通过快速柱色谱法 (使用 30-50% 的乙酸乙酯/己烷溶液) 对粗品进行提纯, 得到 6-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)-6-甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-腈 (1.5g, 63%)。LC-MS: 293.3 [M+H]<sup>+</sup>。

[0582] 步骤ii: 6-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)-6-甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-羧酸

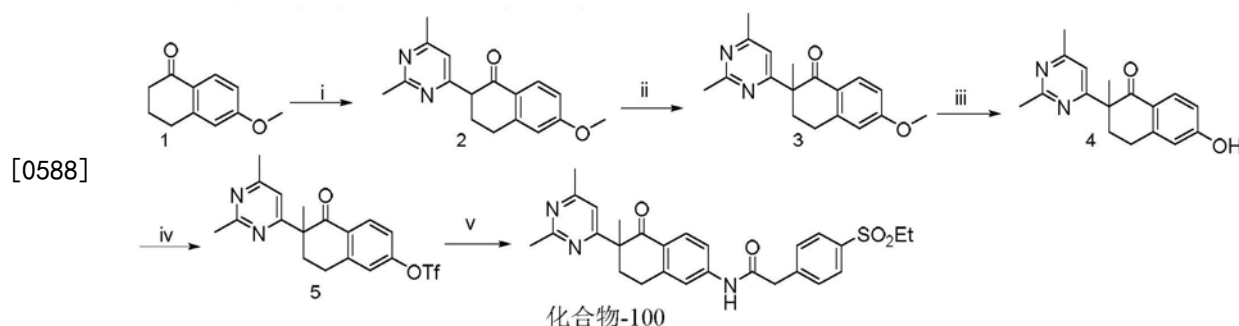
[0583] 将 6-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)-6-甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-腈 (0.5g, 1.7mmol) 与浓盐酸 (4.0mL) 和水 (6.0mL) 的混合物在 100°C 的温度下搅拌 6 小时。减压蒸挥发物, 得到残留物。使用三乙胺对残留物进行碱化, 再用二氯甲烷萃取。减压蒸发有机层, 得到粗品。通过快速柱色谱法 (使用 0-10% 的甲醇/氯仿溶液) 对粗品进行提纯, 得到 6-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)-6-甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-羧酸 (0.4g, 75%)。LC-MS: 312.3 [M+H]<sup>+</sup>。

[0584] 步骤iii: 6-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)-N-(4-(乙基磺酰基) 苄基)-6-甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-甲酰胺

[0585] 向6-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)-6-甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-羧酸(0.22g,0.7mmol)、(4-(乙基磺酰基)苯基)甲胺(0.141g,0.7mmol)和DIPEA(0.182g,1.4mmol)的DMF(10mL)溶液中添加HATU(0.4g,1.0mmol),并在室温下搅拌12小时。在乙酸乙酯和水之间分配反应混合物。用浓盐水洗涤有机层,然后在无水硫酸钠上干燥并进行减压蒸发,得到粗品。通过快速柱色谱法(使用0-2%的甲醇/氯仿溶液)对粗品进行提纯,得到6-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)-N-(4-(乙基磺酰基)苯基)-6-甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-甲酰胺(0.11g,32%)。

[0586]  $^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 8.54(d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 8.49(br s, 1H), 8.20(d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.87(d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 7.54(d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 6.80(s, 1H), 4.76(d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H), 3.12-3.07(m, 2H), 3.07-3.04(m, 2H), 2.97-2.94(m, 1H), 2.58(s, 3H), 2.41(s, 3H), 2.27-2.17(m, 1H), 1.57(s, 3H), 1.28(t,  $J=5.1\text{Hz}$ , 3H); LC-MS: 493.4[M+] $^+$ 。

[0587] 实施例9:合成N-(6-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)-6-甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙酰胺(化合物100)



[0589] 步骤i:合成2-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)-6-甲氧基-3,4-二氢喹啉-1(2H)-酮

[0590] 该化合物是按照中间体38a的合成规程制备的。LC-MS:283.0[M] $^+$ 。

[0591] 步骤ii:合成2-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)-6-甲氧基-2-甲基-3,4-二氢喹啉-1(2H)-酮

[0592] 该化合物是按照中间体38的合成规程制备的。LC-MS:297.02[M] $^+$ 。

[0593] 步骤iii:合成2-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)-6-羟基-2-甲基-3,4-二氢喹啉-1(2H)-酮

[0594] 将2-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)-6-甲氧基-2-甲基-3,4-二氢喹啉-1(2H)-酮(1.0g,0.35mmol)在30%的溴化氢/乙酸水溶液(10mL)中的悬浮液加热到100 $^{\circ}\text{C}$ ,持续12小时。加 $\text{NH}_4\text{OH}$ 溶液淬灭反应,再用乙酸乙酯萃取。在无水硫酸钠上干燥有机层,并进行过滤和浓缩,得到纯净的目标化合物(0.45g)。LC-MS:283.4[M] $^+$ 。

[0595] 步骤iv:合成6-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)-6-甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基三氟甲磺酸酯

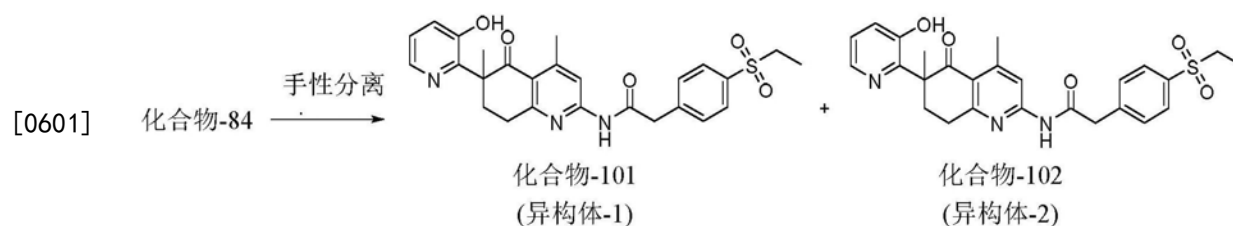
[0596] 在0 $^{\circ}\text{C}$ 的温度下,向2-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)-6-羟基-2-甲基-3,4-二氢喹啉-1(2H)-酮(0.35g,0.12mmol)的DCM(10mL)溶液添加 $\text{Et}_3\text{N}$ (0.52mL,0.377mmol)和三氟甲磺酸酐(0.42g,0.14mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。加冰水淬灭反应,再用DCM萃取。在无水硫酸钠上干燥有机层,并进行过滤和浓缩,得到纯净的目标化合物(0.40g)。LC-MS:415.3[M] $^+$ 。

[0597] 步骤v:合成N-(6-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)-6-甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)-2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙酰胺

[0598] 在氮气环境中,向6-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)-6-甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢萘-2-基三氟甲磺酸酯(0.4g,0.96mmol)的1,4-二氧六环(10mL)溶液添加2-(4-(乙基磺酰基)苯基)乙酰胺(0.2g,0.96mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.62g,1.92mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(0.088g,0.096mmol)和Xantphos(0.055g,0.096mmol)。向反应混合物中通入氮气,持续15分钟,然后加热到100℃,保持12小时。加冰水淬灭反应,再用乙酸乙酯萃取。在无水硫酸钠上干燥有机部分,并进行过滤和浓缩,得到目标化合物(0.06g,12.6%)。

[0599] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDC1<sub>3</sub>):δ8.07(d,J=8.4Hz,1H),7.89(d,J=8.40Hz,2H),7.54-7.51(m,3H),7.43(s,1H),7.26-7.21(m,1H),6.76(s,1H),3.81(s,2H),3.14-3.09(m,2H),2.91-2.82(m,3H),2.62(s,3H),2.37(s,3H),2.12-2.10(m,1H),1.51(s,3H),1.30-1.26(m,2H).LC-MS:492.4[M+H]<sup>+</sup>.

[0600] 实施例10:2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(3-羟基吡啶-2-基)-4,6-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺(化合物101和102)

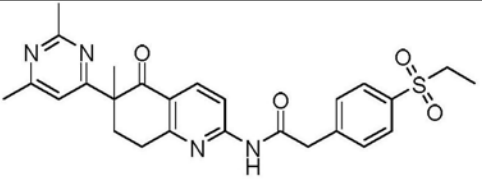


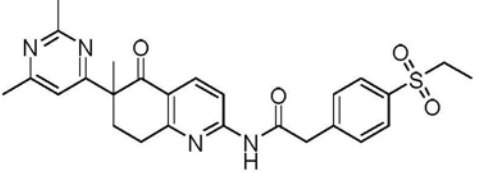
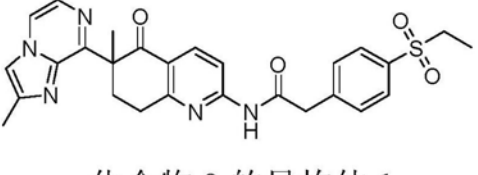
[0602] 使用手性制备型HPLC分离2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(3-羟基吡啶-2-基)-4,6-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺的对映异构体混合物,得到两个单独的对映异构体:异构体1(化合物101)和异构体2(化合物102)。方法:色谱柱:Chiralpak IA(250mm x 10.00mm),5.0μ;己烷:0.1%的DEA乙醇溶液(40:60);流速:7mL/min。

[0603] 异构体1的表征数据:<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDC1<sub>3</sub>):δ8.11(d,J=2.96Hz,1H),7.89-7.97(m,3H),7.53(d,J=8.33Hz,2H),7.07-7.16(m,2H),3.82(s,2H),3.44-3.55(m,1H),3.08-3.17(m,3H),2.95(td,J=4.57,18.00Hz,1H),2.66(s,3H),2.05-2.18(m,1H),1.26-1.32(m,6H).LC-MS:493.9[M+H]<sup>+</sup>.

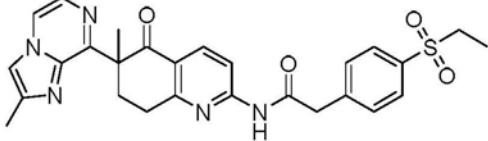
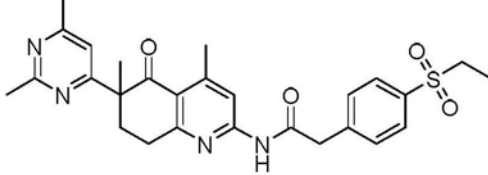
[0604] 异构体2的表征数据:<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDC1<sub>3</sub>):δ8.28(br s,1H),8.07-8.11(m,1H),7.87-7.94(m,3H),7.52(d,J=8.33Hz,2H),7.04-7.15(m,2H),3.81(s,2H),3.34-3.47(m,1H),3.12(q,J=7.43Hz,3H),2.94(td,J=4.84,18.00Hz,1H),2.63(s,3H),2.01-2.17(m,1H),1.61(s,3H),1.29(t,J=7.39Hz,3H).LC-MS:494.3[M+H]<sup>+</sup>.

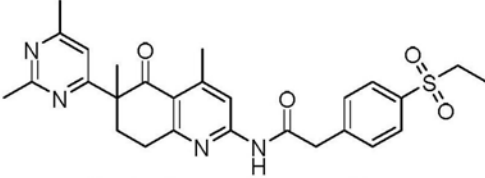
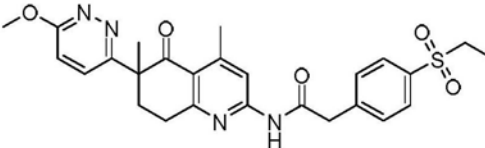
[0605] 下列化合物(103-128)是按照与实施例10相似的规程通过适当地修改该表中所示的分离方法进行分离的。

化合物 编号	结构/分离方法	表征数据
[0606]  103	 <p>化合物 7 的异构体 1</p> <p>色谱柱: Chiral Pak IA (250mm x 10mm, 5<math>\mu</math>m); 流动相: 正己烷 (A), IPA (B); 流速: 6mL/min; 等度洗脱流动相: 60:40 (A:B)。</p>	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): $\delta$ 11.22 (br s, 1H), 8.25(d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.05 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.28-3.23 (m, 2H), 2.90-2.75 (m, 1H), 2.73-2.72 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.35(s, 3H), 2.18-2.16 (m,1H), 1.44 (s, 3H),

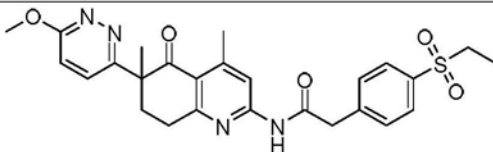
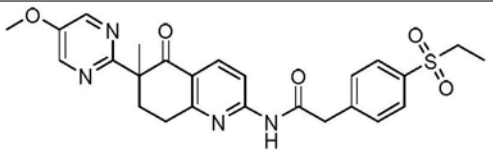
化合物 编号	结构/分离方法	表征数据
		1.09-1.05 (m, 3H); LC-MS: 493.05 [M+H] <sup>+</sup> .
104	 <p>化合物 7 的异构体 2</p> <p>色谱柱: Chiral Pak IA (250mm x 10mm, 5<math>\mu</math>m); 流动相: 正己烷 (A), IPA (B); 流速: 6mL/min; 等度洗脱流动相: 60:40 (A:B)。</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): $\delta$ 11.22 (s, 1H), 8.25(d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.05 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.28-3.23 (m, 2H), 2.90-2.75 (m, 1H), 2.73-2.72 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.18-2.16 (m, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.09-1.05 (m, 3H); LC-MS: 493.05 [M+H] <sup>+</sup> .
105	 <p>化合物 9 的异构体 1</p> <p>色谱柱: CHIRALPAK IC (50*250); 流动相: ACN/MeOH (90/10); 流速: 8mL/min; 紫外线波长: 300nm</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): $\delta$ 8.42 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.56-7.50 (m, 3H), 7.34 (s, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.70-3.64 (m, 2H), 3.12-3.06 (m, 2H),

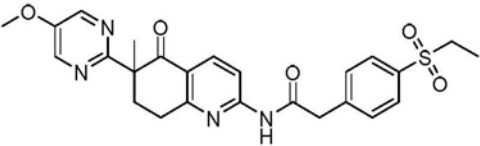
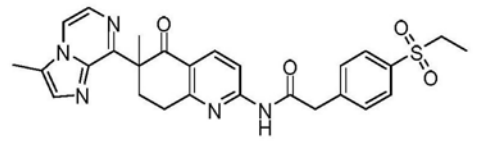
[0607]

化合物 编号	结构/分离方法	表征数据
		2.93-2.89 (m, 2H), 2.69-2.63 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.42-2.12 (m, J = 7.25 Hz, 2H), 1.82 (s, 3H), 1.28-1.25 (m, 3H); LC-MS: 518.2 [M+H] <sup>+</sup> .
[0608]  106	 <p>化合物 9 的异构体 2</p> <p>色谱柱：CHIRALPAK IC (50*250); 流动相：ACN/MeOH (90/10); 流速：8mL/min; 紫外 线波长：300nm</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.42 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.56-7.50 (m, 3H), 7.34 (s, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.70-3.64 (m, 2H), 3.12-3.06 (m, 2H), 2.93-2.89 (m, 2H), 2.69-2.63 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.42-2.12 (m, 2H), 1.82 (s, 3H), 1.28-1.25 (m, 3H); LC-MS: 518.2 [M+H] <sup>+</sup> .
107	 <p>化合物 28 的异构体 1</p> <p>色谱柱：Chiral Pak IA (20mm x</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 11.03 (s, 1H), 7.83(d, J = 3.6 Hz, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.15 (s, 1H), 3.84

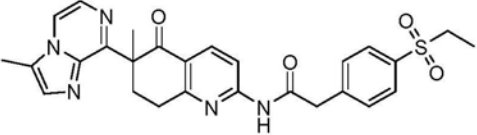
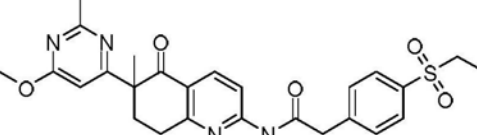
化合物 编号	结构/分离方法	表征数据
	250mm, 5 $\mu$ m); 流动相: 正己烷:DCM (90:10) (A), IPA (B); 流速: 14mL/min; 等度洗脱流动相: 82:18 (A:B)	(s, 2H),3.28-3.22.(m, 2H), 2.95-2.90 (m, 1H), 2.79-2.65 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.16-2.09 (m, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.08-1.05 (m, 3H); LC-MS: 507.3 [M+H] <sup>+</sup> .
[0609]  108	 <p>化合物 28 的异构体 2</p> <p>色谱柱: Chiral Pak IA (20mm x 250mm, 5<math>\mu</math>m); 流动相: 正己烷:DCM (90:10) (A), IPA (B); 流速: 14mL/min; 等度洗脱流动相: 82:18 (A:B)</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): $\delta$ 11.03 (br s, 1H), 7.83 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.15 (s, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.28-3.22 (m, 2H), 2.95-2.90 (m, 1H), 2.79-2.65 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.16-2.09 (m, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.08-1.05 (m, 3H); LC-MS: 507.3 [M+H] <sup>+</sup> .
109	 <p>化合物 31 的异构体 1</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): $\delta$ 7.92-7.89 (m, 4H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.8 Hz,

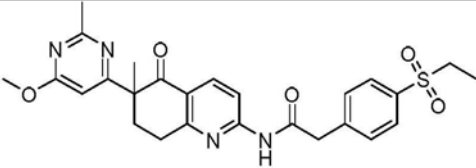
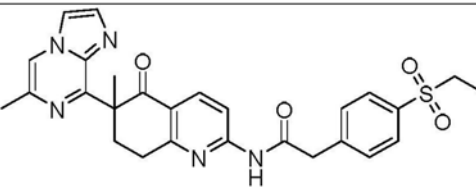


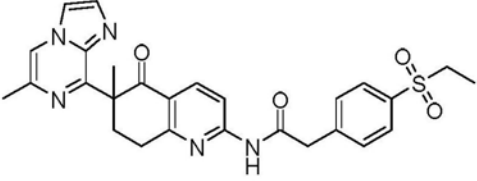
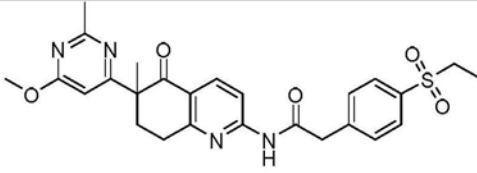
化合物 编号	结构/分离方法	表征数据
	色谱柱: Chiral Pak IC (30mm x 250mm); 流动相: 乙腈; 紫外线 波长: 300nm	1H), 4.08 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 3.12 - 3.10 (m, 2H) 2.94-2.92 (m, 2H), 2.30 - 2.20 (m, 2H), 1.57 (s, 3H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LC-MS: 508.6 [M+H] <sup>+</sup> .
[0610]  110	 <p style="text-align: center;">化合物-31 的异构体 2</p> 色谱柱: Chiral Pak IC (30mm x 250mm); 流动相: 乙腈	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.97 (s, 1H), 7.92-7.89 (m, 4H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 3.12 - 3.10 (m, 2H) 2.94 - 2.92 (m, 2H), 2.30 - 2.20 (m, 2H), 1.57 (s, 3H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H), LC-MS: 508.6 [M+H] <sup>+</sup> .
111	 <p style="text-align: center;">化合物-56 的异构体 1</p> 色谱柱: Chiral Pak IA (20mm x 250mm, 5μm); 流动相: 正己烷 (A):乙醇 (B); 等度洗脱流动相 (45:55-A:B)	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.43 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 8.27 (s, 2H), 8.14 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 7.96 (br s, 1H), 7.92 (d, J= 6.6 Hz, 2H), 7.54 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 3.07-3.15 (m, 2H), 2.70 - 2.89 (m, 3H), 2.16 -

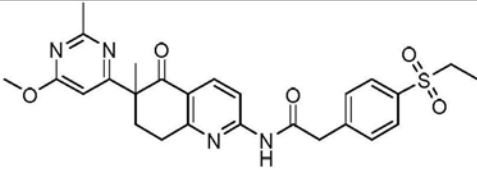
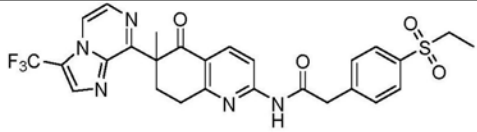
化合物 编号	结构/分离方法	表征数据
		2.24 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.31 (t, J= 7.5 Hz, 3H); LC-MS: 495.0 [M+H] <sup>+</sup> .
112	 <p>化合物-56 的异构体 2</p> <p>色谱柱: Chiral Pak IA (20mm x 250mm, 5<math>\mu</math>m); 流动相: 正己烷 (A):乙醇 (B); 等度洗脱流动相 (45:55-A:B)</p>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): $\delta$ 8.45 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 8.28 (s, 2H), 8.14 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 7.96 (br s, 1H), 7.91 (d, J= 6.6 Hz, 2H), 7.54 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.82 s, 2H), 3.07-3.15 (m, 2H), 2.70 - 2.89 (m, 3H), 2.15 - 2.25 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.31 (t, J= 7.5 Hz, 3H); LC-MS: 495.0 [M+H] <sup>+</sup> .
113	 <p>化合物-49 的异构体 1</p> <p>色谱柱: Chiral Pak IA (10mm x 250mm, 5<math>\mu</math>m); 流动相: ACN (A), EtOH (B); 流速: 8mL/min; 等度洗脱流动相: 90:10 (A:B)</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): $\delta$ 8.45 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.72 (s, 2H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 3.83 (s, 1H), 3.69 - 3.62 (m, 1H), 3.15 - 3.09 (m, 2H) 3.19 - 2.96 (m, 1H), 2.77 - 2.70 (m, 1H), 2.47 (s, 3H),

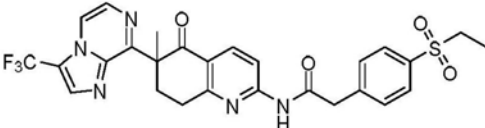
[0611]

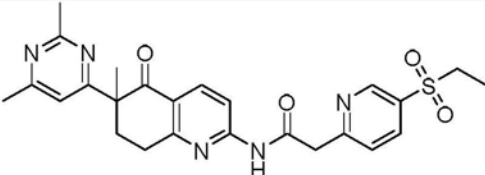
化合物 编号	结构/分离方法	表征数据
		2.19 – 2.12 (m, 1H), 1.84 (s, 3H), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H); LC-MS: 518.1 [M+H] <sup>+</sup> .
114 [0612]	 <p>化合物-49 的异构体 2</p> <p>色谱柱: Chiral Pak IA (10mm x 250mm, 5<math>\mu</math>m); 流动相: ACN (A), EtOH (B); 流速: 8mL/min; 等度洗脱流动相: 90:10 (A:B)</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): $\delta$ 8.45 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.72 (s, 2H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 3.83 (s, 1H), 3.69 - 3.62 (m, 1H), 3.15 - 3.09 (m, 2H), 3.19 – 2.96 (m, 1H), 2.77 – 2.70 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.19 – 2.12 (m, 1H), 1.84 (s, 3H), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H); LC-MS: 518.1 [M+H] <sup>+</sup> .
115	 <p>化合物-65 的异构体 1</p> <p>色谱柱: Chiral Pak IA (10mm x 250mm, 5<math>\mu</math>m); 流动相: 正己烷:IPA (70:30)</p>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): $\delta$ 8.38 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.99 (br s, 1H), 7.91 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.27 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.82 (s,

化合物 编号	结构/分离方法	表征数据
		2H), 3.08-3.15 (m, 2H), 2.83 – 2.92 (m, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.12 – 2.16 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.30 (t, J= 7.5 Hz, 3H); LC-MS: 509.6 [M+H] <sup>+</sup> .
[0613]  116	 <p>化合物-65 的异构体 2</p> <p>色谱柱: Chiral Pak IA (10mm x 250mm, 5<math>\mu</math>m); 流动相: 正己烷:IPA (70:30)</p>	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): $\delta$ 8.38 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 8.14 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 7.99 (br s, 1H), 7.92 (d, J= 6.3 Hz, 2H), 7.54 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 6.27 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 3.08 - 3.15 (m, 2H), 2.83 – 2.91 (m, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.12 – 2.16 (m, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.31 (t, J= 7.5 Hz, 3H); LC-MS: 509.6 [M+H] <sup>+</sup> .
117	 <p>化合物-16 的异构体 1</p> <p>色谱柱: Chiral Pak IC (10mm x 250mm, 5<math>\mu</math>m); 流动相: ACN</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): $\delta$ 8.38 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.30 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 8.09 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8 Hz, 2H) 7.76 (s, 1H), 7.68 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 4.4

化合物 编号	结构/分离方法	表征数据
	(A); 流速: 9mL/min; 等度洗脱 流动相: 100 (A)	Hz , 1H), 4.86 (s, 2H), 3.70-3.33 (m, 2H), 3.30-3.24 (m, 2H), 3.15-3.05 (m,1H), 2.75-2.68 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.20-2.16 (m, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.29-1.22 (m, 3H); LCMS: 518.3 [M+H] <sup>+</sup> .
[0614]  118	 <p>化合物-16 的异构体 2</p> <p>色谱柱: Chiral Pak IC (10mm x 250mm, 5<math>\mu</math>m); 流动相: ACN (A); 流速: 9mL/min; 等度洗脱 流动相: 100 (A)</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): $\delta$ 8.38 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.30 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 8.09 (d, J = 8.8 Hz 1H), 7.92 (d, J = 8 Hz, 2H) 7.76 (s, 1H), 7.68 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 4.4 Hz , 1H), 4.86 (s, 2H), 3.70-3.33 (m, 2H), 3.30-3.24 (m, 2H), 3.15-3.05 (m,1H), 2.75-2.68 (m,1H), 2.45 (s, 3H), 2.20-2.16 (m, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.29-1.22 (m, 3H); LCMS: 518.3 [M+H] <sup>+</sup> .
119		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): $\delta$ 8.39-8.37 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.19-8.18 (m,

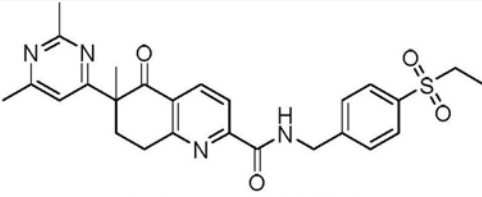
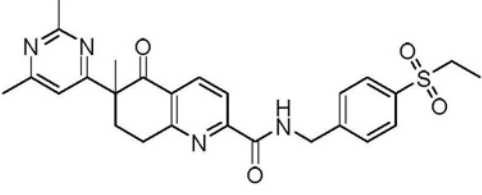
化合物 编号	结构/分离方法	表征数据
	化合物-64 的异构体 1 色谱柱: Chiral Pak IA (10mm x 250mm, 5 $\mu$ m); 流动相: 正己烷 (A), IPA (B) (70:30); 等度洗脱 流动相 (65:35-A:B)	1H), 8.06 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.59 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 3.13-3.11 (m, 2H), 2.98-2.90 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.21-2.1 (m, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.31-1.27 (m, 3H). LC-MS: 509.4 [M+H] <sup>+</sup> .
[0615]  120	 化合物-64 的异构体 2 色谱柱: Chiral Pak IA (10mm x 250mm, 5 $\mu$ m); 流动相: 正己烷 (A), IPA (B) (70:30); 等度洗脱 流动相 (65:35-A:B)	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): $\delta$ 8.37-8.35 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.13-8.09 (m, 2H), 7.9-7.88 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.53-7.51 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.57 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.81(s, 2H), 3.12-3.07(m, 2H), 2.90-2.83(m, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.15-2.12 ( m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.28-1.23 (m, 3H). LC-MS: 509.4 [M+H] <sup>+</sup> .
121	 化合物-74 的异构体 1	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): $\delta$ 8.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.19 (d, J =

化合物 编号	结构/分离方法	表征数据
	色谱柱: Chiral Pak IA (10mm x 250mm, 5 $\mu$ m); 流动相: 正己烷 (A), EtOH:MeOH (1:1) (B); 流速: 8mL/min; 等度洗脱流动相: 40:60 (A:B)	8.8 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.94-7.91 (m, 4H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 2H) 3.84 (s, 1H), 3.55 - 3.48 (m, 1H), 3.15 - 3.09 (m, 2H) 3.09 - 3.04 (m, 1H), 2.82 - 2.77 (m, 1H), 2.16 - 2.09 (m, 1H), 1.83 (s, 3H), 1.31 (t, J = 7.6 Hz, 3H); LC-MS: 572.1 [M+H] <sup>+</sup> .
[0616]  122	<div style="text-align: center;">  <p>化合物-74 的异构体 2</p> </div> 色谱柱: Chiral Pak IA (10mm x 250mm, 5 $\mu$ m); 流动相: 正己烷 (A), EtOH:MeOH (1:1) (B); 流速: 8mL/min; 等度洗脱流动相: 40:60 (A:B)	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): $\delta$ 8.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.94-7.91 (m, 4H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 2H) 3.84 (s, 1H), 3.55 - 3.48 (m, 1H), 3.15 - 3.09 (m, 2H) 3.09 - 3.04 (m, 1H), 2.82 - 2.77 (m, 1H), 2.16 - 2.09 (m, 1H), 1.83 (s, 3H), 1.31 (t, J = 7.6 Hz, 3H); LC-MS: 572.0 [M+H] <sup>+</sup> .

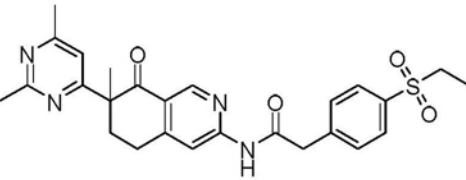
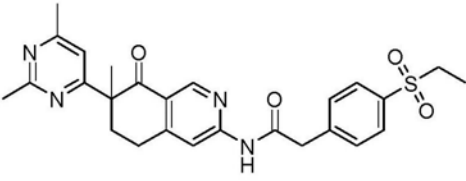
化合物 编号	结构/分离方法	表征数据
123	 <p>化合物-79 的异构体 1</p> <p>色谱柱: Chiral Pak IA (10mm x 250mm, 5<math>\mu</math>m); 流动相: ACN (A), EtOH (B); 流速: 9mL/min; 等度洗脱流动相: 95:05 (A:B)。</p>	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 9.64 (br s, 1H) 9.13 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.20 – 8.11 (m, 2H), 7.54 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.19 - 3.14 (m, 2H), 2.97 – 2.93 (m, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.16 - 2.11 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.34 (t, $J = 4.8$ Hz, 3H); LC-MS: 494.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
124	 <p>化合物-79 的异构体 2</p> <p>色谱柱: Chiral Pak IA (10mm x 250mm, 5<math>\mu</math>m); 流动相: ACN (A), EtOH (B); 流速: 9mL/min; 等度洗脱流动相: 95:05 (A:B)</p>	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 9.64 (br s, 1H) 9.13 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.20 – 8.11 (m, 2H), 7.54 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.19 - 3.14 (m, 2H), 2.97 – 2.93 (m, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.16 - 2.11 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.34 (t, $J = 4.8$ Hz, 3H); LC-MS: 494.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0617]



化合物 编号	结构/分离方法	表征数据
125	 <p>化合物-99 的异构体 1</p> <p>色谱柱: Chirapak-IA (20mm x 250mm, 5<math>\mu</math>m); 流动相: 正己烷 (A), IPA:MeOH (9:1) (B); 流速: 20mL/min; 等度洗脱流动相: 75:25 (A:B)</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): $\delta$ 8.54 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.49 (br s, 1H), 8.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 4.76 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.12 - 3.07 (m, 2H), 3.07 - 3.04 (m, 2H), 2.97 - 2.94 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.27 - 2.17 (m, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.28 (t, J = 5.1 Hz, 3H); LC-MS: 493.4 [M+H] <sup>+</sup> .
126	 <p>化合物-99 的异构体 2</p> <p>色谱柱: Chiralpak-IA (20mm x 250mm, 5<math>\mu</math>m); 流动相: 正己烷 (A), IPA:MeOH (9:1) (B); 流速: 20mL/min; 等度洗脱流动相: 75:25 (A:B)</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): $\delta$ 8.54 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.49 (br s, 1H), 8.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 4.76 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.12 - 3.07 (m, 2H), 3.07 - 3.04 (m, 2H), 2.97 - 2.94 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.27 - 2.17 (m, 1H), 1.57 (s, 3H),

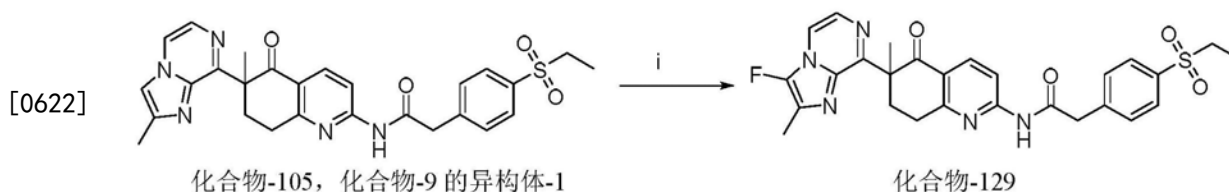
[0618]

化合物 编号	结构/分离方法	表征数据
		1.28 (t, J = 5.1 Hz, 3H); LC-MS: 493.4 [M+H] <sup>+</sup> .
127	 <p>化合物-83 的异构体 1</p> <p>色谱柱: Chiral Pak IA (10mm x 250mm, 5<math>\mu</math>m); 流动相: 己烷 (A), 异丙醇 (B); 流速: 8mL/min; 等度洗脱流动相: 80:20 (A:B)</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sup>6</sup> ): $\delta$ 11.2(s, 1H), 8.25-8.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.06-8.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.84-7.82 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.60-7.58 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.12 (s, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.2 (m, 2H), 3.0 - 2.6 (m, 4H), 2.4 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.10-1.05 (t, J=7.2Hz, 3H); LC-MS: 493.3 [M+H] <sup>+</sup> .
128	 <p>化合物-83 的异构体 2</p> <p>色谱柱: Chiral Pak IA (10mm x 250mm, 5<math>\mu</math>m) 流动相: 己烷 (A), 异丙醇 (B); 流速: 8mL/min; 等度洗脱流动相: 80:20 (A:B)</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sup>6</sup> ): $\delta$ 8.39-8.37 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.148-8.126 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.922-7.902 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.54-7.52 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.14-3.09 (m, 2H), 2.94 - 2.86 (m, 3H), 2.6 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.4-2.1 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.30-1.26

[0619]

化合物编号	结构/分离方法	表征数据
[0620]		(t, J=7.2Hz, 3H); LC-MS: 493.3 [M+H] <sup>+</sup> .

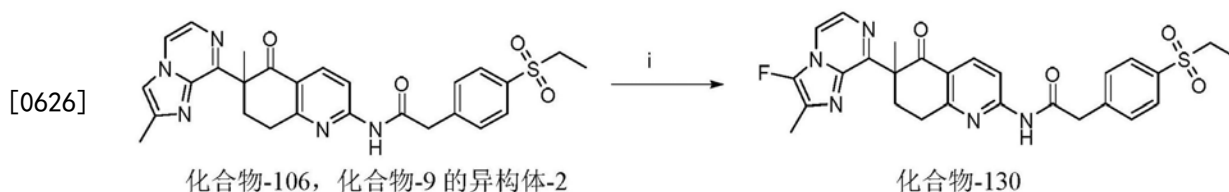
[0621] 实施例11:合成2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(3-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-6-甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺(化合物129)



[0623] 在0℃的温度下,向2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-甲基-6-(2-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺(化合物105,0.075g,0.145mol)的乙腈(5mL)溶液添加Selectfluor(0.05g,0.145mol)的THF:水(1:1,5mL)溶液,持续20分钟。使反应混合物回暖至室温,并在室温下搅拌48小时。减压蒸发反应混合物,得到残留物。在乙酸乙酯和水之间分配残留物。用浓盐水洗涤有机层,然后在无水硫酸钠上干燥并进行减压蒸发,得到粗品。使用制备薄层色谱法(乙酸乙酯:己烷=70:30)对粗品进行提纯,得到2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(3-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-6-甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺(0.025g,32%)。

[0624] <sup>1</sup>H NMR(300MHz,CDC1<sub>3</sub>):δ8.44(d,J=8.7Hz,1H),8.17(d,J=8.7Hz,1H),8.07(br s,1H),7.92(d,J=8.1Hz,2H),7.63-7.68(m,2H),7.55(d,J=8.1Hz,2H),3.82(s,2H),3.59-3.64(m,1H),3.08-3.15(m,2H),2.90-2.97(m,1H),2.69-2.77(m,1H),2.39(s,3H),2.11-2.17(m,1H),1.82(s,3H),1.31(t,J=7.5Hz,3H);LC-MS:536.5[M+H]<sup>+</sup>.

[0625] 化合物130:2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(3-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-6-甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺的合成

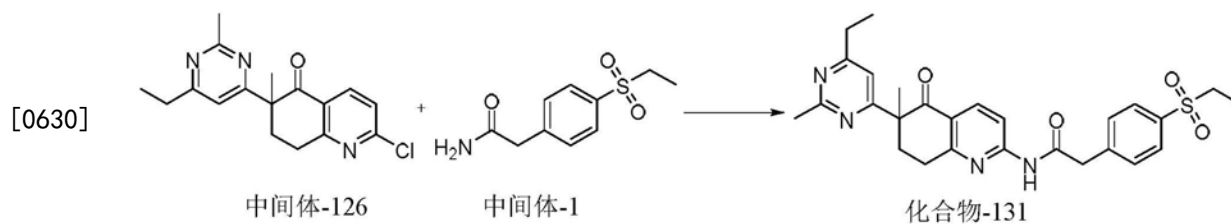


[0627] 2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(3-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-基)-6-甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺是使用与实施例9的化合物126相同的合成规程制备的。产物(0.025g,32%)。

[0628] <sup>1</sup>H NMR(300MHz,CDC1<sub>3</sub>):δ8.44(d,J=8.7Hz,1H),8.17(d,J=8.7Hz,1H),8.06(br s,1H),7.92(d,J=8.1Hz,2H),7.63-7.68(m,2H),7.55(d,J=8.1Hz,2H),3.82(s,2H),3.59-3.64(m,1H),3.08-3.15(m,2H),2.90-2.97(m,1H),2.69-2.77(m,1H),2.39(s,3H),2.11-2.17(m,1H),1.82(s,3H),1.31(t,J=7.5Hz,3H);LC-MS:536.4[M+H]<sup>+</sup>.

[0629] 化合物131:2-(4-(乙基磺酰基)苯基)-N-(6-(3-氟-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡嗪-

8-基)-6-甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺的合成

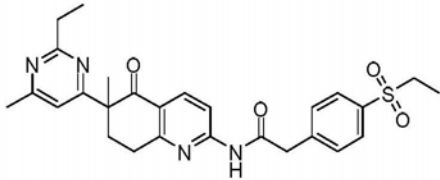
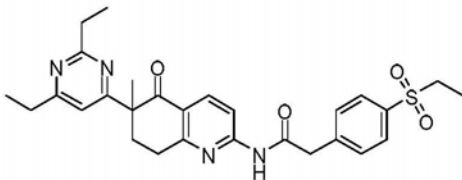


[0631] 该化合物是使用与实施例9的步骤v相同的规程制备的。

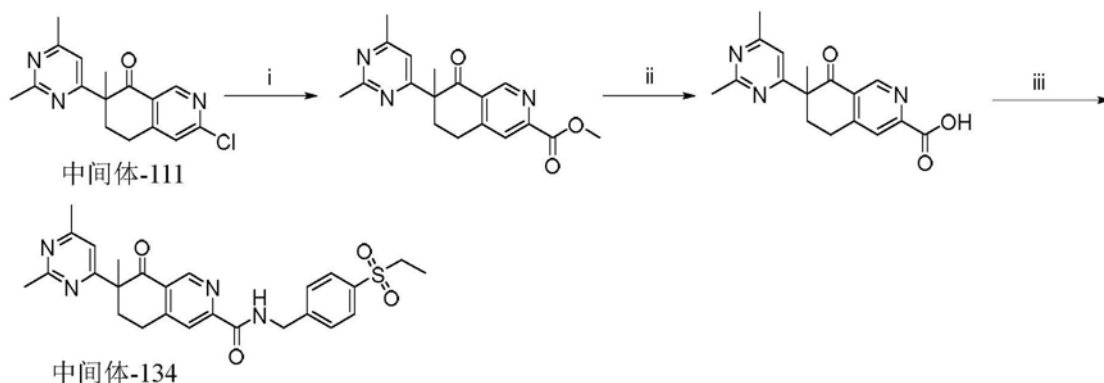
[0632]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$ 8.39 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 8.14 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 1H), 8.02 (br s, 1H), 7.92 (d,  $J=6.6\text{Hz}$ , 2H), 7.54 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 6.77 (s, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.85-3.15 (m, 3H), 2.60-2.67 (m, 5H), 2.12-2.16 (m, 1H), 1.52 (m, 3H), 1.30 (t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 3H), 1.22 (d,  $J=7.5\text{Hz}$ , 3H); LC-MS: 507.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0633] 下列化合物 (132-133) 是按照与上述规程 (化合物131的合成规程) 相似的规程通过适当地更改反应物、试剂量、溶剂和反应条件制备的。

[0634]

化合物编号	结构	表征数据
132		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.39 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 8.05 (br s, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 7.54 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 6.78 (s, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.07-3.15 (m, 2H), 2.81-2.95 (m, 5H), 2.39 (s, 3H), 2.11-2.18 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.20-1.30 (m, 6H); LC-MS: 507.0 [M+H] <sup>+</sup> .
133		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.39 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 8.03 (br s, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.54 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 6.78 (s, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.10-3.15 (m, 2H), 2.81-2.96 (m, 5H), 2.61-2.68 (m, 2H), 2.10-2.18 (m, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.17-1.30 (m, 9H); LC-MS: 521.4 [M+H] <sup>+</sup> .

[0635] 化合物134: 7-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)-N-(4-(乙基磺酰基)苄基)-7-甲基-8-氧代-5,6,7,8-四氢异喹啉-3-甲酰胺的合成



[0637] 步骤i:合成7-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)-7-甲基-8-氧代-5,6,7,8-四氢异喹啉-3-羧酸甲酯

[0638] 向3-氯-7-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)-7-甲基-6,7-二氢异喹啉-8(5H)-酮(0.1g, 0.54mmol)的干MeOH(4mL)溶液添加Et<sub>3</sub>N(0.016g,0.10mmol)和Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(0.045g, 0.054mmol)。向反应混合物中通入氮气,持续15分钟,然后在一氧化碳正压下使用气囊将反应混合物在60℃的温度下搅拌12小时。加冰水淬灭反应,再用乙酸乙酯萃取。在无水硫酸钠上干燥有机层,并进行过滤和浓缩,得到粗品化合物,然后使用CombiFlash色谱法对粗品进行提纯,得到目标化合物。LC-MS:326.3[M+H]<sup>+</sup>

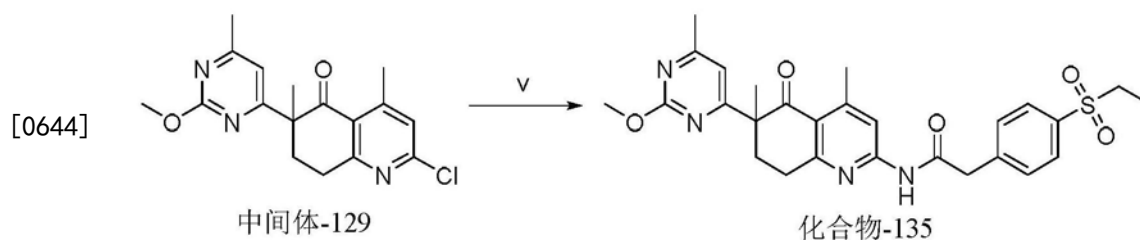
[0639] 步骤ii:合成7-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)-7-甲基-8-氧代-5,6,7,8-四氢异喹啉-3-羧酸

[0640] 在室温下,向7-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)-7-甲基-8-氧代-5,6,7,8-四氢异喹啉-3-羧酸甲酯(0.1g,0.54mmol)的THF:乙醇:水(3:1:1)溶液添加氢氧化锂(0.063g, 1.53mmol),将反应混合物搅拌3小时。对反应混合物进行浓缩,得到残留物,用柠檬酸将其pH值调节为4。使用5%的甲醇/氯仿溶液萃取此部分。在无水硫酸钠上干燥有机层,并进行过滤和浓缩,得到目标化合物。LC-MS:312.3[M+H]<sup>+</sup>

[0641] 步骤iii:7-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)-N-(4-(乙基磺酰基)苄基)-7-甲基-8-氧代-5,6,7,8-四氢异喹啉-3-甲酰胺的合成

[0642] 在0℃的温度下,向7-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)-7-甲基-8-氧代-5,6,7,8-四氢异喹啉-3-羧酸(0.1g,0.32mmol)的DMF(5mL)溶液添加DIPEA(0.2g,1.60mmol)、HATU(0.24g, 0.64mmol)和(4-(乙基磺酰基)苄基)甲胺(0.077g,0.38mmol)。将反应混合物在室温下搅拌12小时。然后加冰水淬灭反应混合物,再用乙酸乙酯萃取。在无水硫酸钠上干燥有机部分,并进行过滤和浓缩,得到粗品化合物。使用CombiFlash色谱法对粗品化合物进行提纯,得到目标化合物。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDC1<sub>3</sub>):δ8.54(d,J=8.0Hz,1H),8.48(m,1H),8.18(d,J=8.0Hz,1H),7.87(d,J=8.4Hz,2H),7.54(d,J=8.0Hz,2H),6.80(s,1H),4.75(d,J=6.4Hz,2H),3.10-2.84(m,5H),2.58(s,3H),2.41(s,3H),2.24-2.19(m,1H),1.56(s,3H),1.28-1.24(m,3H)。LC-MS:493.3[M+H]<sup>+</sup>。

[0643] 化合物135:2-(4-(乙基磺酰基)苄基)-N-(6-(2-甲氧基-6-甲基嘧啶-4-基)-4,6-二甲基-5-氧代-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)乙酰胺的合成



[0645] 该化合物是使用与实施例1相同的规程制备的。

[0646]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$ 7.94-7.89 (m, 3H) , 7.53 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) , 6.58 (s, 1H) , 3.85 (s, 3H) , 3.81 (s, 2H) , 3.14-3.08 (m, 2H) , 2.90-2.80 (m, 2H) , 2.79 (s, 3H) , 2.36 (s, 3H) , 2.15-2.14 (m, 1H) , 1.49 (s, 3H) , 1.30-1.24 (m, 3H) . LC-MS: 523.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0647] 虽然本发明已通过上述的某些实施例得到说明,但不应理解为本发明受其限制,而应理解为本发明涵盖了上文公开的一般领域。在不背离本发明的精神和范围的情况下,可以进行各种修改并制定各种实施方案。例如,以下化合物可按照与上述程序相似的程序制备,其制备程序只进行了本领域普通技术人员所了解的适当修改,这些化合物也包含在本发明的范围之内。

化合物编号	结构
136	
137	
138	
[0648] 139	
140	
141	
142	

[0649] ROR  $\gamma$  的表达和提纯

[0650] 将对应ROR  $\gamma$  配体结合结构域(247-497氨基酸)的基因亚克隆到pGEX4T1载体中。在37°C的温度下,将包含pGEX4T1-ROR  $\gamma$  (247-497)的大肠杆菌BL21 (DE3)转化株培养到OD为0.8,然后使用0.5mM异丙基- $\beta$ -D-硫代半乳糖苷(IPTG)在18°C的温度下诱导18小时。收集细胞并重悬于20mM Tris-HCl (pH 8.5)、0.3M NaCl、10%的甘油、2mM  $\beta$ -Me ( $\beta$ -巯基乙醇)、2mM CHAPS、蛋白酶抑制剂、0.6mM PMSF和溶菌酶中。使裂解上清液通过谷胱甘肽琼脂糖凝胶4B的亲和磁珠(GE医疗),这些磁珠用20mM Tris-HCl (pH 8.5)、0.3M NaCl、10%的甘油和2mM  $\beta$ -Me进行预平衡。用一系列还原型谷胱甘肽(3-20mM)对ROR  $\gamma$  进行梯度洗脱。收集和浓



缩包含ROR  $\gamma$  蛋白的馏分,使其通过Superdex 75凝胶过滤柱(GE医疗),该过滤柱用20mM磷酸钠(pH 8.0)、0.2M NaCl和10%的甘油进行平衡。收集来自凝胶过滤柱的色谱峰馏分,在-80°C的温度下储存,以便进行结合检测。

[0651] 体外生化数据

[0652] ROR  $\gamma$  放射配体结合检测:

[0653] 在使用葡聚糖炭方法的竞争性置换检测中,用 $^3\text{H}$  25-羟基胆固醇进行ROR  $\gamma$  放射配体结合。将5nM  $^3\text{H}$  25-羟基胆固醇与300ng ROR  $\gamma$  LBD(在大肠杆菌中内部表达)结合使用,同时在室温下将此化合物在结合缓冲液(50mM HEPES pH 7.5、150mM NaCl、0.01%BSA和5mM  $\text{MgCl}_2$ )中温育30分钟。然后将葡聚糖炭混合物(0.5%的炭:0.05%的葡聚糖)用于分离过程,并在Perkin Elmer Trilux Microbeta计数器上读取上清液的读数。通过使用将非线性回归曲线拟合用于S形剂量反应曲线(可变斜率)的GraphPad Prism软件第5版(美国加州圣迭戈市),针对10个化合物浓度值生成剂量反应曲线。

[0654] ROR  $\gamma$  荧光素酶报告基因检测:

[0655] 将ROR  $\gamma$  配体结合结构域(LBD)克隆到pFN26A (BIND) hRluc-neoFlexi载体(Promega)中,该载体可表达由酵母GAL4基因的DNA结合结构域、连接段和ROR  $\gamma$  配体结合结构域组成的融合蛋白。对于此次报告基因检测,在完全培养基的96孔板中以每孔 $0.02 \times 10^6$ 个细胞的密度接种HEK293细胞,并在转染之前在温育器(5%CO<sub>2</sub>, 37°C)中温育过夜。然后,在低血清培养基中通过包含ROR  $\gamma$  配体结合结构域和pGL4.35[luc2P/9XGAL4UAS/Hygro]载体(Promega)的pFN26A hRluc-neo Flexi载体对细胞进行共转染。在转染和回收之后,用测试化合物对细胞处理48小时。使用Promega公司提供的Bright-Glo荧光素酶检测系统终止检测,并用发光读数仪测量发光值。发光值用于计算化合物的效力。

[0656] 在1 $\mu\text{M}$ /10 $\mu\text{M}$ 的浓度下对所选化合物进行检测,然后测量IC<sub>50</sub>值,其结果及所选化合物的IC<sub>50</sub>(nM)数据列于下面的表1中。所选化合物的IC<sub>50</sub>值(范围)如下表所示,其中“A”指IC<sub>50</sub>值小于150nM,“B”指IC<sub>50</sub>值介于150nM和300nM之间,“C”指IC<sub>50</sub>值大于300nM。

[0657] 表1:ROR  $\gamma$  配体结合检测数据

[0658]

化合物编号	ROR $\gamma$ 配体 结合检测： 浓度为 1 $\mu$ M 时的抑制率 (%)	ROR $\gamma$ 配体 结合检测： 浓度为 10 $\mu$ M 时的抑制率 (%)	ROR $\gamma$ 配体 结合检测： IC <sub>50</sub> (nM)
2	84	89	A
6	72	96	B
7	91	100	A
9	90	100	A
11	25	71	-
12	-	-	A
14	0	26	-
15	95	92	A
16	86	93	B
17	92	96	-
19	98	98	B
20	76	95	-
21	94	92	B
22	76	95	A
26	65	99	C
28	77	100	B

[0659]

化合物编号	ROR $\gamma$ 配体 结合检测： 浓度为 1 $\mu$ M 时的抑制率 (%)	ROR $\gamma$ 配体 结合检测： 浓度为 10 $\mu$ M 时的抑制率 (%)	ROR $\gamma$ 配体 结合检测： IC <sub>50</sub> (nM)
29	84	91	B
31	90	88	A
34	74	97	C
35	80	98	B
40	44	88	-
41	47	82	-
42	94	92	A
43	82	-	A
45	66	73	-
46	56	92	C
47	82	98	A
49	93	82	B
50	91	90	A
56	96	94	A
61	90	74	A
62	96	91	A
84	82	100	B
85	62	95	C
86	72	100	A
87	82	99	B
88	86	90	B
89	53	79	C
90	57	84	B

[0660]

化合物编号	ROR $\gamma$ 配体结合检测： 浓度为 1 $\mu$ M 时的抑制率 (%)	ROR $\gamma$ 配体结合检测： 浓度为 10 $\mu$ M 时的抑制率 (%)	ROR $\gamma$ 配体结合检测： IC <sub>50</sub> (nM)
91	36	100	C
92	96	80	A
103	26	0	-
104	94	88	A
105	100	97	A
106	70	1	-
107	91	90	A
108	78	28	C
109	91	36	C
110	100	81	A
111	62	19	C
112	100	73	A
127	14	46	-
128	79	110	A
131	51	42	-
132	99	103	A
133	96	109	A
135	90	104	A

[0661] 所选化合物在ROR  $\gamma$  荧光素酶报告基因检测中的IC<sub>50</sub>值如下面的表2所示,其中“A”指IC<sub>50</sub>值小于100nM,“B”指IC<sub>50</sub>值介于100nM和500nM之间,“C”指IC<sub>50</sub>值大于500nM。

[0662] 表2:ROR  $\gamma$  荧光素酶报告基因检测数据

[0663]

<b>ROR<math>\gamma</math> 荧光素酶 报告基因检测: IC<sub>50</sub> 范围 (nM)</b>	<b>化合物编号</b>
A	15, 16, 17, 21, 29, 31, 45, 51, 52, 56, 64, 65, 66, 72, 74, 81, 105, 110, 113, 115, 118, 120, 125 和 129.
B	2, 6, 7, 9, 12, 20, 22, 26, 28, 35, 49, 50, 58, 60, 68, 71, 75, 76, 77, 78, 83, 92, 96, 98, 104, 107, 112, 124 和 134.
C	11, 14, 34, 40, 41, 48, 53, 57, 59, 62, 67, 70, 73, 82, 88, 89, 90, 91, 93, 94, 95, 97, 103, 106, 108, 109, 111, 114, 116, 117, 123 和 126.