说明书

咪唑烷酮类化合物及其制备方法与应用

技术领域

本发明涉及一种咪唑烷酮类化合物，其通过参与调节细胞增殖、凋亡、迁移、新生血管生成等多个过程而发挥作用。本发明还涉及含有该类化合物的药物组合物及其在治疗 PI3K 介导的疾病中的应用。

背景技术

PI3K 信号通路是细胞内控制生长、增殖、存活、分化、转移和凋亡等生命活动的关键信号传导通路。由于 PI3K、Akt 和 mTOR 是这条通路上的关键位点，所以被称为 PI3K/Akt/mTOR 信号通路。近年来，PI3K 抑制剂已成为国内外抗肿瘤药物的一个研究热点。

PI3K 被 RTK 或 Ras 激活后催化磷酸肌醇-3,4-二磷酸（PIP2）生成磷酸肌醇-3,4,5-三磷酸（PIP3）。PIP3 与 Akt 和 3-磷酸肌醇（PIP）依赖性蛋白激酶（PDK）等蛋白激酶结合，通过磷酸化 Akt 而使其激活，并将 Akt 从细胞质转移到细胞核内。激活后的 Akt 能进一步磷酸化下游的效应底物以影响细胞存活、细胞周期、生长等细胞活动（Ma K, Cheung SM, Marshall AJ 等，Cell Signal, 2008, 20:684-694），因此，PI3K/Akt/mTOR 信号通路激活后会抑制细胞凋亡，增强细胞的耐受性，促进细胞存活、增殖并参与血管形成，促进肿瘤的生长与转移。

磷脂酰肌醇 3-激酶（PI3K）属于脂激酶（Lipid kinase）家族，该家族成员根据 PI3K 活化机制和结构特征的不同分为 I 型、II 型和 III 型 3 种类型（Vanhaesebroeck B, Waterfield MD; Exp Cell Res, 1999, 253:239-254）。目前，研究比较透彻的是 I 型 PI3K。根据细胞表面受体的类型不同，I 型 PI3K 又进一步分为 IA 和 IB 两个不同的亚型，这两种亚型分别从酪氨酸蛋白激酶受体（RTKs）和 G 蛋白偶联受体（GPCRs）接受传递信号（Wu P, Liu T, Hu Y; Curr Med Chem, 2009, 16:916-930）。IA 类 PI3K 包含 PI3Kα、PI3Kβ 和 PI3Kδ 3 个亚型，IB 类 PI3K 仅含 PI3Kγ 一个亚型。II 型 PI3K 激酶根据 C 末端结构不同分为 PI3KC2α、PI3KC2β 和 PI3KC2γ 共 3 个亚型，但其在体内底物尚不明确，对其作用机制和具体功能的认识也相对有限

（Falasca M, T. Muffucci; Biochem Soc Trans, 2007, 35:211-214）。III 型 PI3K 激酶只有一个成员 Vps34(Vacuolar Protein Sorting 34)，它在调节下游 mTOR 信号级联作用时在蛋白层面起到校准作用（Schu P，Takegawa. K, Fry. M 等人，Science, 1993, 260:88-91）。

I 型 PI3K 的 4 个亚型中，PI3Kα 和 PI3Kβ 在各种器官中均有表达，而 PI3Kδ 和 PI3Kγ 主要分布在骨髓细胞中（Kong D, Yamori T; Cancer Sci, 2008, 99:1734-1740）。其中 PI3Kα 和肿瘤的发生发展有最密切的联系，编码 PI3Kα 催化亚基 p110α 的基因是 PIK3CA，它的突变普遍存在于各种恶性肿瘤中，包括乳腺癌、结肠癌、子宫内膜癌、胃癌、卵巢癌和肺癌等（Steelman. LS, Chappell. WH, Abrams. SL 等, Aging, 2011, 3:192-222）。PI3Kα 的异常激活会上调活化 PI3K 信号通路，促进细胞过度增殖、生长和转移，导致肿瘤的形成。而其它三种亚型 PI3Kβ、PI3Kδ 和 PI3Kγ，虽然分别在血栓形成、免疫功能和过敏及炎症反应中发挥作用，但通过影响催化活性、理化性质、相互作用及识别等使他们在肿瘤的发生过程中也起到重要作用。

早期研究较多的 PI3K 抑制剂是渥曼青霉素（wortmannin）和 LY294002，两者在研究 PI3K 的生理学功能和信号通路的作用机制等方面起到重要的作用，为后续的研究提供了重要的基础，被称为第一代 PI3K 抑制剂。通过对渥曼青霉素和 LY294002 的研究，具有更新结构、更高活性和更优药代动力学性质的第二代 PI3K 抑制剂被开发出来，包括吗啉芳基类、咪唑并吡啶类和咪唑并喹啉类等，给肿瘤治疗带来了新的希望。其中已有几十种 PI3K 抑制剂处于临床研究阶段，主要分为泛 PI3K 抑制剂、PI3K/mTOR 双重抑制剂和 PI3K 亚型特异性抑制剂。

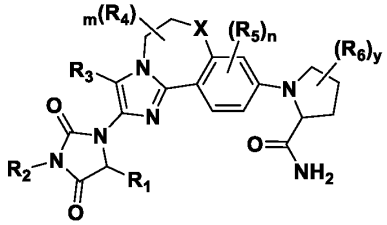
Alpelisib(BYL719)是由 Norvartis 公司开发的第一种 PI3Kα 选择性抑制剂，对 p110α 的抑制活性为 5 nM。临床前数据显示 BYL719 能够抑制 Akt 的磷酸化，阻断 PI3K 信号通路并抑制含有 PIK3CA 变异的乳腺癌细胞生长（Dejan Juric 等，Cancer Res, 2012, 72:1）。该化合物已经于 2019 年 05 月 24 日由美国食品药品监督管理局（FDA）批准上市，用于治疗携带 PIK3CA 基因突变的、患有 $HR^+/HER2^-$ 晚期或转移性乳腺癌的、接受内分泌治疗方案之中或之后疾病进展的绝经后女性和男性患者。同时前期结果显示此 PI3Kα 特异性的小分子抑制剂在头颈癌、卵巢癌、三阴性乳腺癌、$HER2^+$ 乳腺癌、PIK3CA 相关过度生长病谱等疾病的治疗中均具有较好的前景。如果该药物能够实现适应症扩展，将会产生巨大的经济和社会效益。

为了达到更好的肿瘤治疗效果的目的，更好地满足市场需求，为临床上提供一种新的用药选择，我们希望开发出新一代活性更高、药代动力学更佳、毒性更低的PI3K抑制剂。

发明内容

本发明的目的是提供一种作为PI3K抑制剂的咪唑烷酮类化合物。

本发明首先提供了式（Ⅰ）所示的化合物或其立体异构体、几何异构体或互变异构体，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、螯合物、非共价复合物或前体药物，



式（Ⅰ）

其中，

X选自O或S；

R_1选自H、CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}环烷基、C_{3-6}杂环基、C_{6-8}芳基、C_{5-8}杂芳基、OR_a或$-NR_aR_b$；所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}环烷基、C_{3-6}杂环烷基、C_{6-8}芳基和C_{5-8}杂芳基可任选地被1个或多个选自卤素、CN、OR_a、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}环烷基或C_{3-6}杂环基的取代基所取代；

R_2选自H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}环烷基、C_{3-6}杂环基、C_{6-8}芳基、C_{5-8}杂芳基；所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}环烷基、C_{3-6}杂环基、C_{6-8}芳基和C_{5-8}杂芳基可任选地被1个或多个选自卤素、CN、-OH、$-NO_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}卤代烯基、C_{2-6}炔基、C_{2-6}卤代炔基、C_{3-6}环烷基、C_{3-6}卤代环烷基、C_{3-6}杂环基、C_{3-6}卤代杂环基、C_{6-8}芳基、C_{6-8}卤代芳基、C_{5-8}杂芳基、C_{5-8}卤代杂芳基、氧代基、$-OR_a$、$-NR_aR_b$、$-C(O)R_a$、$-C(O)OR_a$、$-C(O)NR_aR_b$、$-S(O)R_a$或$-S(O)_2R_a$的取代基所取代；

R_3选自H、卤素、CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、$-OR_a$或$-NR_aR_b$；所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基可任选地被1个或多个选自卤素、CN、$-OR_a$、$-NR_aR_b$、$-C(O)R_a$、$-C(O)OR_a$、$-C(O)NR_aR_b$、$-S(O)R_a$或$-S(O)_2R_a$的取代基所取代；

R_4选自 H、卤素、CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、氧代基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}卤代烯基、C_{2-6}卤代炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、$-OR_a$、$-NR_aR_b$、$-C(O)R_a$、$-C(O)OR_a$、$-C(O)NR_aR_b$、$-S(O)R_a$或$-S(O)_2R_a$；

R_5选自 H、卤素、CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}卤代烯基、C_{2-6}卤代炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、$-OR_a$、$-NR_aR_b$、$-S(O)R_a$或$-S(O)_2R_a$；

R_6选自 H、卤素、CN、氧代基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-6}环烷基、C_{3-6}杂环基、C_{6-8}芳基、C_{5-8}杂芳基、$-OR_a$、$-NR_aR_b$、$-C(O)R_a$、$-C(O)OR_a$、$-C(O)NR_aR_b$、$-S(O)R_a$或$-S(O)_2R_a$；所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-6}环烷基、C_{3-6}杂环基、C_{6-8}芳基和C_{5-8}杂芳基可任选地被 1 个或多个选自卤素、CN、氧代基、$-NO_2$、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、$-OR_a$、$-NR_aR_b$、$-C(O)R_a$、$-C(O)OR_a$、$-C(O)NR_aR_b$、$-S(O)R_a$或$-S(O)_2R_a$的基团所取代；或者，

两个R_6与其相连接的 C 原子共同形成C_{3-6}环烷基或C_{3-6}杂环基；

R_a和R_b分别独立地选自 H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-6}环烷基、C_{3-6}杂环基、C_{6-8}芳基、C_{5-8}杂芳基；所述C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-6}环烷基、C_{3-6}杂环基、C_{6-8}芳基、C_{5-8}杂芳基可任选地被卤素、CN、-OH、$-NH_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基所取代；

m 选自 0、1、2、3 或 4；

n 选自 0、1、2 或 3；

y 选自 0、1、2、3、4、5 或 6。

关于式（Ⅰ）所示的化合物或其立体异构体、几何异构体或互变异构体，本发明进一步提供了一些优选的技术方案：

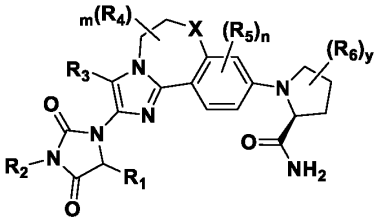
一些实施方式中，R_1为C_{1-6}烷基或C_{3-6}环烷基，所述C_{1-6}烷基和C_{3-6}环烷基可独立任选地经卤素所取代。

一些实施方式中，R_2选自 H、C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、C_{3-6}杂环基、C_{6-8}芳基或C_{5-8}杂芳基；所述C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、C_{3-6}杂环基、C_{6-8}芳基和C_{5-8}杂芳基可任选地被 1 个或多个卤素、-CN、-OH、$-NR_aR_b$、C_{1-6}烷基或C_{1-6}卤代烷基所取代；所述R_a和R_b分别独立地选自 H 或C_{1-6}烷基。

一些实施方式中，R_3选自 H、卤素、CN、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}卤代烯基或C_{2-6}卤代炔基。

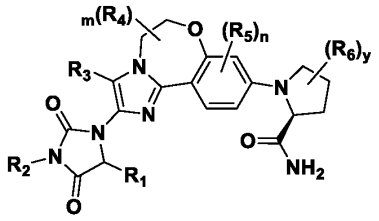
一些实施方式中，R_6选自H、卤素、CN、-NH_2、氧代基、-OH、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}卤代烯基、C_{2-6}卤代炔基、C_{3-6}环烷基、C_{3-6}杂环基、C_{6-8}芳基或C_{5-8}杂芳基。

一些实施方式中，式（Ⅰ）所示化合物进一步地为式（II）所示化合物：



式（II）

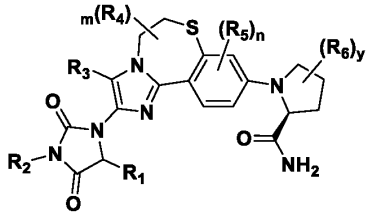
一些实施方式中，式（Ⅰ）所示化合物进一步地为式（III-1）所示化合物：



式（III-1）

其中，所述R_1为C_{1-6}烷基或C_{1-6}卤代烷基。

一些实施方式中，式（Ⅰ）所示化合物进一步地为式（III-2）所示化合物：

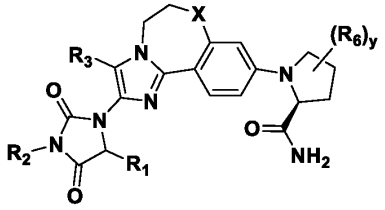


式（III-2）。

一些实施方式中，R_3选自H、卤素、C_{1-6}烷基或C_{2-6}烯基。

一些实施方式中，R_4和R_5均为H。

一些实施方式中，式（Ⅰ）所示化合物进一步地为式（IV）所示化合物：



式（IV）

其中：

R_1 为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；

R_2 选自 H、C_{1-6} 烷基、C_{3-6} 环烷基、C_{3-6} 杂环基、C_{6-8} 芳基或 C_{5-8} 杂芳基；所述 C_{1-6} 烷基、C_{3-6} 环烷基、C_{3-6} 杂环基、C_{6-8} 芳基和 C_{5-8} 杂芳基可任选地被 1 个或多个卤素、-CN、-OH、$-NR_aR_b$、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 卤代烷氧基所取代；

R_3 选自选自 H、卤素、C_{1-6} 烷基或 C_{2-6} 烯基；

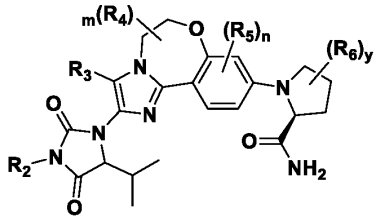
R_6 选自 H、卤素、$-NH_2$、氧代基、-OH、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 卤代烷氧基、C_{3-6} 环烷基或 C_{6-8} 芳基；

R_a 和 R_b 分别独立地选自 H 或 C_{1-6} 烷基；

y 选自 0、1、2、3、4、5 或 6。

一些实施方式中，所述 X 为 O。

一些实施方式中，式（Ⅰ）所示化合物进一步地为式（V）所示化合物：

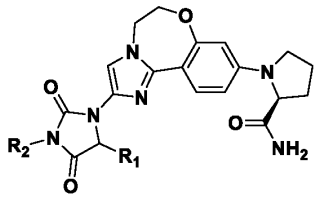


式（V）。

一些实施方式中，R_2 选自 H、C_{1-6} 烷基、C_{3-6} 环烷基、C_{3-6} 杂环基、C_6 芳基或 C_{5-6} 杂芳基；所述 C_{1-6} 烷基、C_{3-6} 环烷基、C_{3-6} 杂环基、C_6 芳基和 C_{5-6} 杂芳基可任选地被 1 个或多个卤素、-CN、-OH、$-N-(CH_3)_2$、C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基所取代。

一些实施方式中，R_6 选自 H、卤素、$-NH_2$、氧代基、-OH、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{3-6} 环烷基或 C_6 芳基。

一些实施方式中，式（Ⅰ）所示化合物进一步地为式（VI）所示化合物：



式（VI）

其中，

R_1选自C_{1-6}烷基或C_{1-6}卤代烷基；

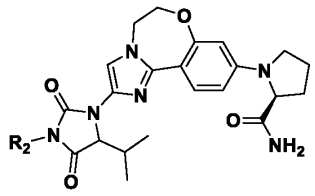
R_2选自H、C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、C_{3-6}杂环基、C_6芳基或C_{5-6}杂芳基；所述C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、C_{3-6}杂环基、C_6芳基和C_{5-6}杂芳基可任选地被1个或多个卤素、-CN、-OH、$-N-(CH_3)_2$、C_{1-6}烷基或C_{1-6}卤代烷基所取代。

一些实施方式中，R_1为C_{1-4}烷基；R_2选自H、C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、C_{3-6}杂环基、C_6芳基或C_5-C_6杂芳基；所述R_1和R_2可以独立任选地经卤素取代。

一些实施方式中，R_2选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-6}环烷基、C_{3-6}卤代环烷基、苯基或卤代苯基。

一些实施方式中，R_1选自$-CH(CH_3)_2$、$-C(CH_3)_3$、$-CF_3$或$-CHF_2$。

一些实施方式中，式（I）所示化合物进一步如式（VII）所示：



式（VII）

其中，所述R_2选自H、C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、C_{3-6}杂环基、C_6芳基或C_{5-6}杂芳基；所述R_2任选地经卤素取代。

一些实施方式中，R_1为C_{1-4}烷基；R_2选自H、C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、C_{3-6}杂环基、C_6芳基或C_{5-6}杂芳基；所述R_1和R_2可以独立任选地经F取代。

一些实施方式中，R_2选自$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CH(CH_3)_2$、$-CH_2CF_3$、环丙基、环丁基、苯基或吡啶基；所述$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CH(CH_3)_2$、$-CH_2CF_3$、环丙基、环丁基、苯基或吡啶基可任选的经卤素取代。

一些实施方式中，所述卤素为F。

一些实施方式中，R_2选自$-CH_3$、$-CH(CH_3)_2$、环丙基、苯基或卤素取代的苯基。

一些实施方式中，R_1为$-CH(CH_3)_2$。

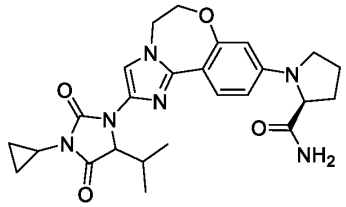
一些实施方式中，R_1为$-CHF_2$。

一些实施方式中，R_2选自$-CH_3$、$-CH(CH_3)_2$、环丙基、苯基或F取代的苯基、吡啶基或F取代的吡啶基。

一些实施方式中，R_2选自$-CH_3$、$-CH(CH_3)_2$、环丙基、苯基或F取代的苯基。

一些实施方式中，R_2为$-CH(CH_3)_2$或环丙基。

一些实施方式中，式（Ⅰ）所示化合物进一步如式（VIII）所示：



式（VIII）

本发明进一步提供了一些关于式（Ⅰ）所示化合物或其立体异构体、几何异构体或互变异构体的特别优选的技术方案，所述化合物是指：

1) (2S)-1-(2-(5-异丙基-3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d] [1,4] 氧氮杂䓬-9-基)吡咯烷-2-甲酰胺；
2) (2S)-1-(2-(3-环丙基-5-异丙基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑[1,2-d] [1,4] 氧氮杂䓬-9-基)吡咯烷-2-甲酰胺；
3) (2S)-1-(2-(5-异丙基-2,4-二氧代-3-(2,2,2-三氟乙基)咪唑烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑[1,2-d] [1,4]氧氮杂䓬-9-基)吡咯烷-2-甲酰胺；
4) (2S)-1-(2-(3-(4-氟苯基)-5-异丙基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d] [1,4] 氧氮杂䓬-9-基)吡咯烷-2-甲酰胺；
5) (2S)-1-(2-(5-环丙基-3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d] [1,4] 氧氮杂䓬-9-基)吡咯烷-2-甲酰胺；
6) (2S)-1-(2-(3-环丁基-5-异丙基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d] [1,4] 氧氮杂䓬-9-基)吡咯烷-2-甲酰胺；
7) (2S)-1-(2-(3-乙基-5-异丙基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d] [1,4] 氧氮杂䓬-9-基)吡咯烷-2-甲酰胺；
8) (2S)-1-(2 -(5-二氟甲基-3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d] [1,4] 氧氮杂䓬-9-基)吡咯烷-2-甲酰胺；
9) (2S)-1-(2-(5-异丙基-2,4-二氧代-3-苯基咪唑烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d] [1,4] 氧氮杂䓬-9-基)吡咯烷-2-甲酰胺；
10) (S)-1-(2-((S)-5-异丙基-2,4-二氧代-3-苯基咪唑烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d] [1,4]氧氮杂䓬-9-基)吡咯烷-2-甲酰胺；
11) (S)-1-(2-((R)-5-异丙基-2,4-二氧代-3-苯基咪唑烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d] [1,4]氧氮杂䓬-9-基)吡咯烷-2-甲酰胺；

12) (2S)-1-(2-(5-异丙基-2,4-二氧代-3-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑[1,2 -d] [1,4] 氧氮杂䓬-9-基)吡咯烷-2-甲酰胺；

13) (2S)-1-(2-(5-异丙基-2,4-二氧代-3-丙基咪唑烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d] [1,4] 氧氮杂䓬-9-基)吡咯烷-2-甲酰胺；

14) (2S)-1-(2-(3-环丙基-5-异丙基)-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d] [1,4] 氧氮杂䓬-9-基)-2-甲基吡咯烷-2-甲酰胺；

15) (2S)-1-(2-(3-环丙基-5-异丙基）-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d] [1,4] 噻唑啉-9-基)-4,4-二氟吡咯烷-2-甲酰胺；

16) (2S)-1-(2-(5-异丙基-3-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-5,6 -二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d] [1,4]氧氮杂䓬-9-基)吡咯烷-2-甲酰胺；

17) (2S,4S)-4-氨基-1-(2-(3-环丙基-5-异丙基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑[1,2-d] [1,4]氧氮杂䓬-9-基)吡咯烷-2-甲酰胺；

18) (2S)-1-(2-(3-(2-氟苯基)-5-异丙基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑[1,2-d] [1,4]氧氮杂䓬-9-基)吡咯烷-2-甲酰胺；

19) (2S)-1-(2-(3-(4-氯苯基)-5-异丙基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d] [1,4] 氧氮杂䓬-9-基)吡咯烷-2-甲酰胺；

20) (2S)-4-(叔丁氧基)-1-(2-(3-环丙基-5-异丙基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑[1,2] -d] [1,4]氧氮杂䓬-9-基)吡咯烷-2-甲酰胺；

21) (2S)-1-(2-(3-环丙基-5-异丙基)-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d] [1,4]氧氮杂䓬-9-基)-4,4-二甲基吡咯烷-2-甲酰胺；

22) (2S)-1-(2-(3-(2,2-二氟乙基)-5-异丙基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d] [1,4]氧氮杂䓬-9-基)吡咯烷-2-甲酰胺；

23) (2S)-1-(2-(3,5-二异丙基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d] [1,4] 氧氮杂䓬- 9-基)吡咯烷-2-甲酰胺；

24) (2S)-1-(2-(3-环丙基-5-异丙基)-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d] [1,4]氧氮杂䓬-9-基)-4-苯基吡咯烷-2-甲酰胺；

25) (2S)-1-(2-(3-(3-氯 5-氰基苯基)-5-异丙基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2 -d] [1,4] 噻唑啉-9-基)吡咯烷-2-甲酰胺；

26) (2S)-1-(2-(3,5-二异丙基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d] [1,4]噻唑啉- 9-基)吡咯烷-2-甲酰胺；

27) (2S)-1-(2- (3-氮杂环丁烷-3-基)-5-异丙基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d] [1,4] 氧氮杂䓬-9-基)吡咯烷-2-甲酰胺；

28) (2S)-1-(2-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d] [1,4]氧氮杂䓬-9-基)吡咯烷-2-甲酰胺；

29) (2S)-1-(2- (5-叔丁基-3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d] [1,4] 氧氮杂䓬-9-基)吡咯烷-2-甲酰胺；

30) (S)-1-(2-((R)-3-(4-氟苯基)-5-异丙基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2]-d] [1,4]氧氮杂䓬-9-基)吡咯烷-2-甲酰胺；

31) (S)-1-(2-((S)-3-(4-氟苯基)-5-异丙基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2] -d] [1,4]氧氮杂䓬-9-基)吡咯烷-2-甲酰胺；

32) (2S)-1-(2-((5R)-3-环丙基-5-异丙基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d] [1,4]氧氮杂䓬-9-基)吡咯烷-2-甲酰胺；

33) (2S)-1-(2-((5S)-3-环丙基-5-异丙基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d] [1,4]氧氮杂䓬-9-基)吡咯烷-2-甲酰胺；

34) (2S)-1-(2-(3-(2-羟乙基)-5-异丙基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d] [1,4]氧氮杂䓬-9-基)吡咯烷-2-甲酰胺；

35) (2S)-1-(2-(3-(2-氟乙基)-5-异丙基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d] [1,4]氧氮杂䓬-9-基)吡咯烷-2-甲酰胺；

36) (2S)-1-(2-(3-(2-(二甲基氨基)乙基)-5-)异丙基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2- d] [1,4]氧氮杂䓬-9-基)吡咯烷-2-甲酰胺；

37) (2S)-1-(2-(3-环丙基-5-异丙基)-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d] [1,4]噻唑啉-9-基)吡咯烷-2-甲酰胺；

38) (2S)-1-(2-(3-(6-氟吡啶-3-基)-5-异丙基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2 -d] [1,4]氧氮杂䓬-9-基)吡咯烷-2-甲酰胺；

39) (2S)-1-(2-(3-(5-氟吡啶-3-基)-5-异丙基-2,4-二氧代咪唑烷 1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2] -d] [1,4]氧氮杂䓬-9-基)吡咯烷-2-甲酰胺；

40) (2S)-1-(2-(3-(3-氰基-5-氟苯基)-5-异丙基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2 -d] [1,4]氧氮杂䓬-9-基)-4-氟吡咯烷-2-甲酰胺；

41) (2S)-1-(2-(3-(3-氯嘧啶-2-基)-5-异丙基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2 -d] [1,4]氧氮杂䓬-9-基)吡咯烷-2-甲酰胺；

42) (2S)-1-(2-(3-环戊基-5-异丙基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑[1,2-d] [1,4] 氧氮杂萘-9-基)吡咯烷-2-甲酰胺；

43) (2S)-1-(2-(3-(氰基甲基)-5-异丙基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d] [1,4]氧氮杂萘-9-基)吡咯烷-2-甲酰胺；

44) (2S)-1-(2-(5-异丙基-3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d] [1,4] 噻唑啉-9-基)吡咯烷-2-甲酰胺；

45) (2S)-1-(2-(3-(2,2-二氟乙基)-5-异丙基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d] [1,4]噻唑啉-9-基)吡咯烷-2-甲酰胺；

46) (2S)-1-(2-(3-环丙基-5-异丙基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-3-乙烯基-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d] [1,4]氧氮杂萘-9-基)吡咯烷-2-甲酰胺；

47) (2S)-1-(3-氯-2-(3-环丙基-5-异丙基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d] [1,4]氧氮杂萘-9-基)吡咯烷-2-甲酰胺；

48) (2S)-1-(2-(3-环丙基-5-(二氟甲基)-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d] [1, 4]噻唑啉-9-基)吡咯烷-2-甲酰胺；

49) (2S,3S)-1-(2-(3-环丙基-5-异丙基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d] [1,4]氧氮杂萘-9-基)-3-羟基吡咯烷-2-甲酰胺；

50) (2S)-1-(2-(3-环丙基-5-异丙基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-3-甲基-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d] [1,4]氧氮杂萘-9-基)-4-氧代吡咯烷-2-甲酰胺；

51) (2S)-4-环己基-1-(2-(3-环丙基-5-异丙基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d] [1,4]氧氮杂萘-9-基)吡咯烷-2-甲酰胺；

52) (2S)-1-(2-(3-环丙基-5-异丙基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d] [1,4] 噻唑啉-9-基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酰胺。

本发明还提供了一种药物组合物，所述药物组合物包含治疗有效量的本发明的至少任意一种式（Ⅰ）所示化合物和至少一种药学上可接受的辅料。

本发明进一步提供了一种药物组合物，所述药物组合物中式（Ⅰ）所示化合物与所述辅料的重量比范围是0.0001-10。

本发明提供了式（Ⅰ）所示化合物或含有式（Ⅰ）的药物组合物在制备药物中的应用。

本发明进一步提供了所述应用的优选技术方案：

作为优选，所述药物用于治疗、预防、延迟或阻止癌症或癌转移的发生或进展。

作为优选，所述药物用于治疗癌症。

作为优选，所述药物用作PI3K抑制剂。

作为优选，所述药物用于治疗PI3K介导的疾病。

作为优选，所述PI3K包括PI3Kα、PI3Kβ、PI3Kδ和/或PI3Kγ。

作为优选，所述PI3K为PI3Kα。

作为优选，所述PI3K介导的疾病是癌症。

作为优选，所述癌症选自肉瘤、前列腺癌、乳腺癌、胰腺癌、胃肠癌、结肠直肠癌、甲状腺癌、肝癌、肾上腺癌、神经胶质瘤、子宫内膜癌、黑色素瘤、肾癌、膀胱癌、子宫癌、阴道癌、卵巢癌、多发性骨髓瘤、食管癌、白血病、脑癌、口腔和咽癌、喉癌、淋巴瘤、基底细胞癌、真性红细胞增多症、原发性血小板增多症。

本发明还提供了一种治疗和/或预防患有PI3K介导的疾病患者的方法，所述方法为向需要的患者施用治疗有效量的至少任意一种式（Ⅰ）所示的化合物或含有式（Ⅰ）所示化合物的药物组合物。

作为优选，在上述方法中，所述PI3K包括PI3Kα、PI3Kβ、PI3Kδ和/或PI3Kγ。

作为优选，在上述方法中，所述PI3K是PI3Kα。

作为优选，在上述方法中，所述PI3K介导的疾病是癌症。

作为优选，在上述方法中，所述癌症是肉瘤、前列腺癌、乳腺癌、胰腺癌、胃肠癌、结肠直肠癌、甲状腺癌、肝癌、肾上腺癌、神经胶质瘤、子宫内膜癌、黑色素瘤、肾癌、膀胱癌、子宫癌、阴道癌、卵巢癌、多发性骨髓瘤、食管癌、白血病、脑癌、口腔和咽癌、喉癌、淋巴瘤、基底细胞癌、真性红细胞增多症、原发性血小板增多症。

本发明还提供了一种治疗癌症的方法，所述方法为向治疗对象施用治疗有效量的至少一种式（Ⅰ）所示的化合物或含有式（Ⅰ）所示化合物的药物组合物，所述癌症是肉瘤、前列腺癌、乳腺癌、胰腺癌、胃肠癌、结肠直肠癌、甲状腺癌、肝癌、肾上腺癌、神经胶质瘤、子宫内膜癌、黑色素瘤、肾癌、膀胱癌、子宫癌、阴道癌、卵巢癌、多发性骨髓瘤、食管癌、白血病、脑癌、口腔和咽癌、喉癌、淋巴瘤、基底细胞癌、真性红细胞增多症、原发性血小板增多症。

作为优选，上述方法中，所述治疗对象为人类。

本发明涉及了作为PI3K抑制剂的化合物，和采用这些化合物制备治疗或预防与体内PI3K介导的疾病的药物。所述化合物作为活性成分具有治疗效果好、选择性高、

生物利用度高的特点。所述化合物作为一种即将上市的药物，具有成本低、服用方便的特点，更有利于这些药物的广泛应用，能更有效地帮助病人克服病痛，提高生活质量。

本发明所用术语含义如下：

本发明中，除另有说明，术语“烷基”包括直链、支链或环状的饱和烷基。例如，烷基包括但不限于，甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、环丁基、环戊基和环己基。类似的，C_{1-4}烷基中的“C_{1-4}”是指含有1、2、3或4个碳原子以直链、支链或环状形式排列的基团。

“环烷基”指环状的饱和单价烃基基团。类似的，C_{3-6}环烷基中的“C_{3-6}”是指含有3、4、5或6个碳原子以环状形式排列的饱和单价烃基基团。有代表性的环烷基基团包括但不限于，环丙烷、环丁烷、环戊烷或环己烷等类似基团。

本发明中，除另有说明，术语“杂环基”是指取代或未取代的非芳香族3到6元单环系，其由C原子及1到3个选自N、O或S的杂原子组成，并且其中N或S杂原子可选择性的被氧化，N杂原子也可以任意地被季铵化。杂环烷基可以与任何能够产生稳定结构的杂原子或碳原子连接。有代表性杂环基包括但不限于，氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、氧代哌嗪基、氧代哌啶基、氧代氮杂卓基、氮杂卓基、四氢呋喃基、二氧戊烷基、四氢咪唑基、四氢噻唑基、四氢恶唑基、四氢吡喃基、吗啉基、硫代吗啉基、硫代吗啉亚砜基、硫代吗啉砜基和噁二唑基。

“卤素”是指氟（F）、氯（Cl）、溴（Br）或碘（I）。优选的卤素基团是指氟、氯和溴。

“卤代基”是指氟代、氯代、溴代或碘代基团。

“取代”是指一个基团中的一个或多个氢原子分别被相同的或不同的取代基所取代。具有代表性的取代基包括但不限于卤素、氨基、羟基、氰基、烷基、烯基、炔基、环烷基、卤代烷基、烷氧基、芳基、卤代芳基、芳基烷基、芳基烯基、杂环基、环烷氧基、烷基氨基。

本发明中，除另有说明，术语“芳基”是指取代或未取代含有碳原子的单环或多环环系。优选的芳基为苯基。

本发明中，除另有说明，术语“杂芳基”，是指未取代或取代的稳定的 5 元或 6 元单芳环系，或未取代或取代的 9 元或 10 元苯并稠合杂芳环系或双杂芳环系，所述苯并稠合杂芳环系或双杂芳环系由碳原子及 1 到 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子组成，

其中 N 或 S 杂原子可任选地被氧化，N 杂原子可以被任意地季铵化。杂芳基可以与任何能够产生稳定结构的杂原子或碳原子连接。杂芳基的实例包括但不限于，噻吩基、呋喃基、咪唑基、异恶唑基、恶唑基、吡唑基、吡咯基、噻唑基、噻二唑基、三唑基、吡啶基、哒嗪基、吲哚基、氮杂吲哚基、吲唑基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并异恶唑基、苯并恶唑基、苯并吡唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并三唑基、腺嘌呤基、喹啉基或异喹啉基。

本发明所述“化合物”包括式（I）的化合物，及其所有药学上可接受的形式。这些药学上可接受的形式包括盐、溶剂化物、非共价复合物、螯合物、立体异构体（包括非对映异构体、对映异构体和外消旋体）、几何异构体、同位素标记的化合物、互变异构体、前体药物、或上述所有形式的任意混合物。

所述“对映异构体”是一对彼此不可重叠、互为镜像的立体异构体，一对对映异构体的1:1混合物是一种“外消旋”混合物。当指定本发明化合物的立体化学时，使用常规RS系统（例如（1S,2S）指定具有两个手性中心的已知相对和绝对构型的单一立体异构体）。

所述“非对映异构体”是具有至少两个不对称原子的立体异构体，但其不是彼此的镜像。当化合物为纯对映体时，每个手性碳上的立体化学可以由R或S指定。

绝对构型未知的拆分化合物可以根据他们在钠D线的波长处旋转平面偏振光的方向（右旋或左旋）命名为（+）或（-）。或者，拆分的化合物可以通过手性HPLC的相应对应异构体/非对应异构体的相应保留时间来定义。

本领域技术人员将认识到，本发明化合物含有手性中心，因此可以以不同的异构形式存在。除非另有说明，否则本发明化合物意在包括所有这些可能的异构体，包括外消旋混合物、光学纯形式和任意比例的异构体混合物。例如式（VIII）所示的化合物，包括实施例2化合物、实施例32化合物、实施例33化合物、以及任意比例的实施例32和实施例33的混合物。光学活性(R)-和(S)-异构体可以使用光学活性的原料合成来制备或手性试剂来制备，或者使用常规技术来拆分（例如，在手性SFC或HPLC色谱柱上分离）。

所述“药学上可接受的”是指公知的用于动物的，特别是可用于人体的。

本发明中术语“组合物”包括含有特定数量的特定组分的产品，也包括任何由特定数量的特定组分直接或间接得到的产品。因此，包括本发明中的化合物作为活性组分的药物组合物和制备该化合物的方法都是本发明的内容。而且，一些化合物的

晶型可以多晶型形式存在，这些也包括在本发明中。此外，一些化合物与水（如水合物）或普通有机溶剂形成溶剂化物，这样的溶剂化物也包含在本发明中。

“治疗有效量”是指一个化合物施用于治疗主体时治疗并且预防和/或抑制一种疾病、病情、症状、适应症和/或不适的至少一种临床症状时，足以这种疾病、病情、症状、适应症或不适的治疗产生一定效果的剂量。具体的“治疗有效量”可以根据化合物，给药途径、患者年龄、患者体重，所治疗的疾病或不适的类型、症状和严重程度等的不同而变化。在任意可能的情况下，一个合适的剂量对那些在本领域的专业人员可以是显而易见的，也可以是用常规实验方法确定的。

本发明提供的化合物也可以以“药学上可接受的盐”的形式存在。药物应用方面，本发明提供的化合物的盐是指无毒的药学上可接受的盐。药学上可接受的盐的形式包括药学上可接受的酸/阴离子或碱/阳离子盐。药学上可接受的酸/阴离子盐一般以碱性氮与无机酸或有机酸质子化的形式存在。典型的有机或无机酸包括但不限于盐酸、氢溴酸、氢碘酸、高氯酸、硫酸、硝酸、磷酸、乙酸、丙酸、乙醇酸、乳酸、琥珀酸、马来酸、富马酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、扁桃酸、甲磺酸、羟乙基磺酸、苯磺酸、草酸、扑酸、2-萘磺酸、对甲苯磺酸、环己胺磺酸、水杨酸、糖精酸或三氟乙酸。药学上可接受的碱/阳离子盐包括但不限于铝盐、钙盐、氯普鲁卡因盐、胆碱、二乙醇胺盐、乙二胺盐、锂盐、镁盐、钾盐、钠盐和锌盐。

本发明化合物的“前体药物”包含在本发明的保护范围内。通常，所述“前体药物”是很容易在体内转化成所需要的化合物的功能性衍生物。因此，本发明提供的治疗方法涉及的术语“给药”包括施用本发明公开的化合物，或虽未明确公开但对主体给药后能够在体内转化为本发明公开的化合物治疗所述的各种疾病。有关选择和制备合适药物前体衍生物的常规方法，已记载在例如《药物前体设计》（Design of Prodrugs, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985）这类书中。

显然的，一个分子中任何取代基或特定位置的变量的定义，与其他分子中的任何取代基或特定位置的变量的定义是无关的。很容易理解，本发明中的化合物可以根据本学科现有技术选择合适的取代基或取代形式，以提供化学上稳定且容易用本学科现有技术或本发明中所述的方法进行制备合成。

当式（Ⅰ）所示化合物及其药学上可接受的盐为溶剂化物或多晶型的形式时，本发明包括任何可能的溶剂化物和多晶型。形成溶剂化物的溶剂类型没有特别的限

定，只要该溶剂是药理学上可以接受的。例如，水、乙醇、丙醇、丙酮等类似的溶剂都可以采用。

术语“药学上可接受的盐”是指从药学上可接受的无毒的碱或酸制备的盐。当本发明提供的化合物是酸时，可以从药学上可接受的无毒的碱，包括无机碱和有机碱，制得其相应的盐。从无机碱衍生的盐包括铝、铵、钙、铜、铁、亚铁、锂、镁、锰、钾、钠、锌之类的盐。特别地，优选铵、钙、镁、钾和钠的盐。能够衍生成药学上可接受的盐的无毒有机碱包括伯胺、仲胺和叔胺，也包括环胺及含有取代基的胺，如天然存在的和合成的含取代基的胺。能够成盐的其他药学上可接受的无毒有机碱，包括离子交换树脂以及精氨酸、甜菜碱、咖啡因、胆碱、N',N'-二苄乙烯二胺、二乙胺、2-二乙氨基乙醇、2-二甲胺基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N—乙基吗啉、N-乙基哌啶、还原葡萄糖胺、氨基葡萄糖、组氨酸、哈胺、异丙胺、赖氨酸，甲基葡萄糖胺、吗啉、哌嗪、哌啶、多胺树脂、普鲁卡因、嘌呤、可可碱、三乙胺、三甲胺、三丙胺、氨丁三醇等。

当本发明提供的化合物是碱时，可以从药学上可接受的无毒的酸，包括无机酸和有机酸，制得其相应的盐。这样的酸包括，如，醋酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙磺酸、甲酸、富马酸、葡萄糖酸、谷氨酸、氢溴酸、盐酸、羟乙磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲磺酸、黏酸、硝酸、扑酸、泛酸、磷酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸、对甲苯磺酸等。较优地，柠檬酸、氢溴酸、甲酸、盐酸、马来酸、磷酸、硫酸和酒石酸。更优地，甲酸和盐酸。由于式（I）所示化合物将作为药物应用，所以优选使用基本上纯的形式，例如，至少 60%纯度，更适当至少 75%的纯度，特别适当至少 98%的纯度（%是重量比）。

本发明提供的药物组合物包括作为活性组分的式（Ⅰ）所示化合物（或其药学上可接受的盐）及一种药学上可接受的赋形剂及其他可选的治疗组分或辅料。尽管任何给定的情况下，最适合的活性组分给药方式取决于接受给药的特定的主体、主体性质和病情严重程度，但是本发明的药物组合物包括适于口腔、直肠、局部和肠外（包括皮下给药、肌肉注射、静脉给药）给药的药物组合物。本发明的药物组合物可以方便地以本领域公知的单位剂型存在和药学领域公知的任何制备方法制备。

实际上，根据常规的药物混合技术，本发明式（Ⅰ）所示化合物，或药物前体，或代谢物，或药学上可接受的盐，可以合并用药作为活性组分，与药物载体混合成药物组合物。所述药物载体可以采取各种各样的形式，取决于想采用的给药方式，

例如，口服或注射（包括静脉注射）。因此，本发明的药物组合物可以采用适于口服给药的独立单位的形式，如包含预先确定剂量的活性组分的胶囊剂，扁囊剂或片剂。进一步地，本发明的药物组合物可采用粉末、颗粒、溶液、水性悬浮液、非水液体、水包油型乳液或油包水型乳液形式。另外，除了上述提到的常见的剂型，式（Ⅰ）所示化合物或其药学上可接受的盐，也可以通过控释的方式和/或输送装置给药。本发明的药物组合物可以采用任何制药学上的方法制备。一般情况下，这种方法包括使活性组分和构成一个或多个必要组分的载体缔合的步骤。一般情况下，所述药物组合物经由活性组分与液体载体或精细分割的固体载体或两者的混合物经过均匀的的密切混合制得。另外，该产品可以方便地制备成所需要的外观。

因此，本发明的药物组合物包括药学上可接受的载体和式（Ⅰ）所示化合物，或其药学上可接受的盐。式（Ⅰ）所示化合物，或其药学上可接受的盐，与其他一种或多种具有治疗活性联合用药的化合物的也包括在本发明的药物组合物中。

本发明采用的药物载体可以是，例如，固体载体、液体载体或气体载体。固体载体的例子，包括，乳糖、石膏粉、蔗糖、滑石粉、明胶、琼脂、果胶、阿拉伯胶、硬脂酸镁、硬脂酸。液体载体的例子包括，糖浆、花生油、橄榄油和水。气体载体的例子；包括二氧化碳和氮气。制备药物口服制剂时，可以使用任何方便的制药学上的介质。例如，水、乙二醇、油类、醇类、增味剂、防腐剂、着色剂等可用于口服的液体制剂如悬浮剂、酏剂和溶液剂；而载体，如淀粉类、糖类、微晶纤维素、稀释剂、造粒剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等可用于口服的固体制剂如散剂、胶囊剂和片剂。考虑到易于施用，口服制剂首选片剂和胶囊。可选地，片剂包衣可使用标准的水制剂或非水制剂技术。

含有本发明化合物或药物组合物的片剂可通过，可选地，可以与一种或多种辅助组分或辅药一起压制或成型制备。活性组分以可以自由流动的形式如粉末或颗粒，与润滑剂、惰性稀释剂、表面活性或分散剂混合，在适当的机器中，通过压制可以制得压制片剂。用一种惰性液体稀释剂浸湿粉末状的化合物或药物组合物，然后在适当的机器中，通过成型可以制得模制片。较优地，每个片剂含有大约0.05mg到5g的活性组分，每个扁襄剂或胶囊剂含有大约0.05mg到5g的活性组分。例如，拟用于人类口服给药的剂型包含约0.5mg到约5g的活性组分，与合适且方便计量的辅助材料复合，该辅助材料约占药物组合物总量的5%至95%。单位剂型一般包含约

1mg 到约 2g 的有效组分，典型的是 25mg、50mg、100mg、200mg、300mg、400mg、500mg、600mg、800mg 或 1000mg。

本发明提供的适用于胃肠外给药的药物组合物可将活性组分加入水中制备成水溶液或悬浮液。可以包含适当的表面活性剂如羟丙基纤维素。在甘油、液态聚乙二醇，及其在油中的混合物，也可以制得分散体系。进一步地，防腐剂也可以，包含在本发明的药物组合物中用于防止有害的微生物生长。

本发明提供适用于注射使用的药物组合物，包括无菌水溶液或分散体系。进一步地，上述药物组合物可以制备成可用于即时配制无菌注射液的无菌粉末的形式。无论如何，最终的注射形式必须是无菌的，且为了易于注射，必须是易于流动的。此外，所述药物组合物在制备和储存过程中必须稳定。因此，优选抗微生物如细菌和真菌的污染的保存。载体可以是溶剂或分散介质，例如，水、乙醇、多元醇（如甘油、丙二醇、液态聚乙二醇）、植物油，及其适当的混合物。

本发明提供的药物组合，可以是适于局部用药的形式，例如，气溶胶、乳剂、软膏、洗液、撒粉，或其他类似的剂型。进一步地，本发明提供的药物组合物可以采用适于经皮给药装置使用的形式。利用本发明式（Ⅰ）所示化合物，或其药学上可接受的盐，通过常规的加工方法，可以制备这些制剂。作为一个例子，乳剂或软膏剂的制备是通过在上述化合物中加入亲水性材料和水（二者总量约为化合物的 5 wt%到 10 wt%），制得具有预期一致性的乳剂或软膏。

本发明提供的药物组合物，可以制成以固体为载体、适用于直肠给药的形式。混合物形成单位剂量的栓剂是最优选的剂型。适当的辅料包括本领域常用的可可脂和其他材料。栓剂可以方便地制备，首先药物组合物与软化或熔化的辅料混合，然后冷却和模具成型而制得。

除了上述提到的载体组分外，上述药学制剂还可以包括，适当的，一种或多种附加的辅料组分，如稀释剂、缓冲剂、调味剂、粘合剂、表面活性剂、增稠剂、润滑剂、防腐剂（包括抗氧化剂）等。进一步地，其他的辅药还可以包括调节药物与血液等渗压的促渗剂。包含有式（Ⅰ）所示化合物，或其药学上可接受的盐的药物组合物，也可以制备成粉剂或浓缩液的形式。

具体实施方式

本发明将用以下实施例来进一步阐述本发明所述的式（Ⅰ）的化合物的制备，但对本发明没有限制。

以下实施例仅用于说明本发明的具体实施方式，以使本领域的技术人员能够理解本发明，但不用于限制本发明的保护范围。本发明的具体实施方式中，未作特别说明的技术手段或方法等为本领域的常规技术手段或方法等。除非另有说明，本发明所有的一部分和百分比均按重量计算，所有温度均指摄氏度。

实施例中使用了下列缩略语：

DCM：二氯甲烷

DMF：N,N-二甲基甲酰胺

DIEA：N,N-二异丙基乙胺

PE：石油醚

EA：乙酸乙酯

NIS：N-碘代丁二酰亚胺

LCMS 或者 LC-MS：液质联用

THF：四氢呋喃

DMSO：二甲基亚砜

Et_3N 或者 TEA：三乙胺

HATU：2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯

Hex：正己烷

h、hr 或 hrs：小时

LiHMDS：双(三甲基硅基)氨基锂

$[PdCl_2(dppf)]CH_2Cl_2$：[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物

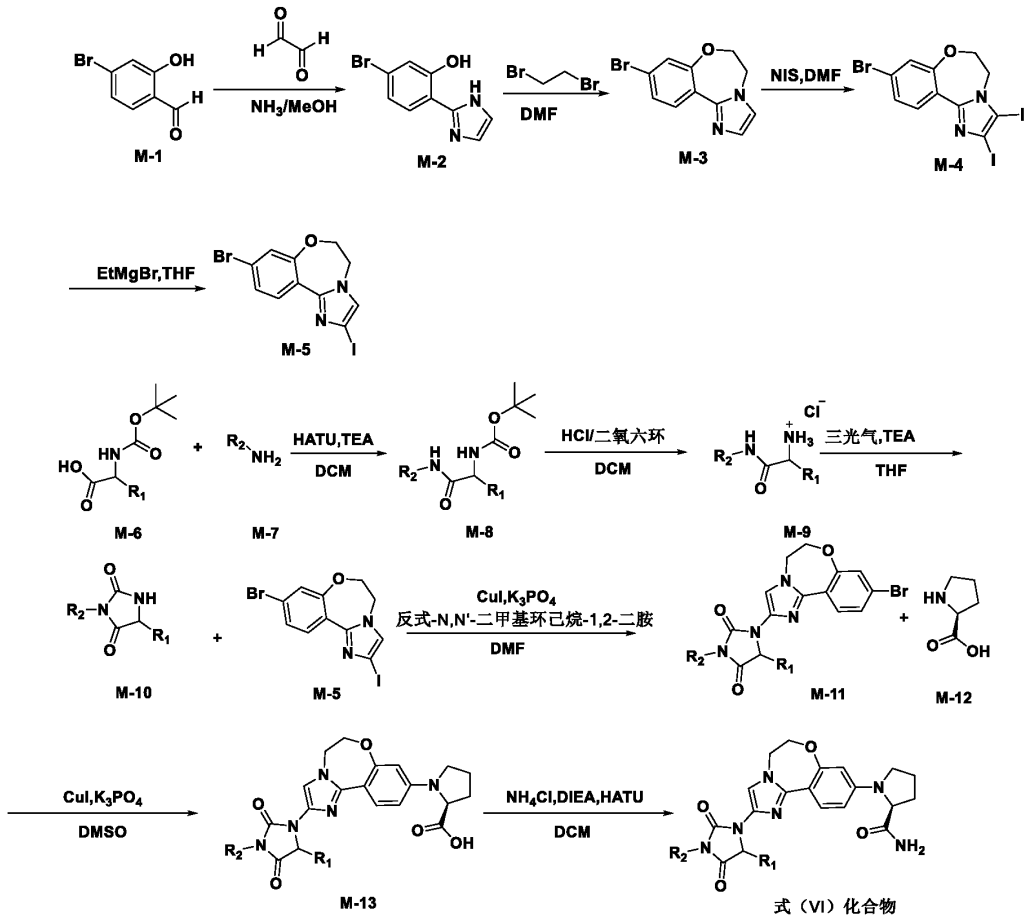
Boc：叔丁氧羰基

min：分钟

rt or RT：室温。

通用路线：

式（VI）化合物可以由如下路线制备而成：



中间体 M-5 的制备：

步骤 1：化合物 M-2 的合成

取 1000mL 单口瓶加入 4-溴-2-羟基苯甲醛（40 g）和 MeOH（400 mL），冰浴搅拌下滴加氨水（136.50 g），35℃油浴中加热反应。LC-MS 监测至反应结束后，浓缩反应液，加水稀释，采用 EA 萃取四遍，合并有机相，干燥，浓缩，柱层析纯化（PE:EA=3:1），浓缩得 34.55g 化合物 M-2。

LC-MS $[M+H^+]$：239。

步骤 2：化合物 M-3 的合成

取 1000mL 单口瓶加入化合物 M-2（34.55 g），Cs_2CO_3（133 g）和 DMF（300 mL），常温搅拌 20min 后滴加 1,2-二溴乙烷（54.30 g），滴加完毕后放入 80℃油浴中回流反应，LC-MS 监测至反应完全。浓缩反应液，加水稀释，采用 EA 萃取三遍，合并有机相，干燥，减压浓缩，柱层析纯化（PE:EA=70:30），浓缩得 21.37g 化合物 M-3。

LC-MS [M+H$^+$]：265。

1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.38 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.30-7.15 (m, 3H), 6.99 (s, 1H), 4.47-4.43 (m, 2H), 4.41 -4.35 (m, 2H)。

步骤 3：化合物 M-4 的合成

取 1000mL 单口瓶加入化合物 M-3（21.37 g）和 DMF（100 mL），搅拌溶解，向其中滴加 NIS（50.78 g）溶于 DMF（100mL）的溶液，滴加完毕后放入 60℃油浴中反应过夜，LC-MS 监测至反应完毕后，向反应液中加水，析出固体，抽滤，干燥，得 35g 化合物 M-4。

LC-MS [M+H$^+$]：517。

1H NMR (500 MHz, Chloroform-d) δ 8.30 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.25-7.16 (m, 2H), 4.46 -4.41 (m, 2H), 4.36-4.32 (m, 2H)。

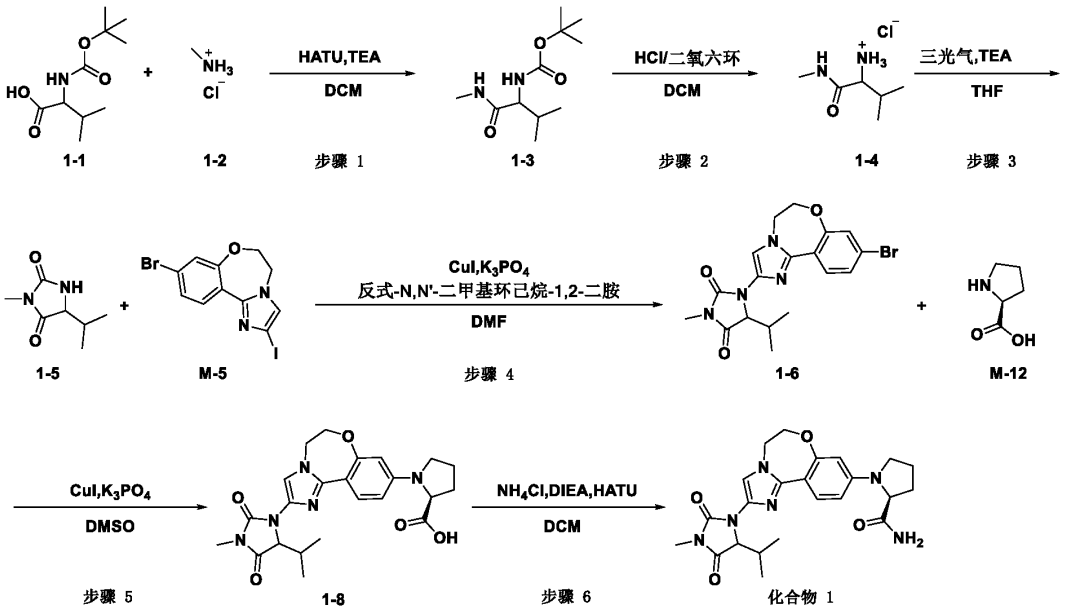
步骤 4：化合物 M-5 的合成

向 500mL 三口瓶中加入化合物 M-4（35 g）和 THF（150 mL），氮气保护，-40℃下向反应体系中滴加 100 mL 乙基溴化镁 (1 M 的 THF 溶液)，滴加完毕后-40℃搅拌反应。LC-MS 监测至反应完全，在冰浴条件下加饱和氯化铵溶液淬灭反应，加 EA 萃取三遍，合并有机相，干燥，浓缩，加甲基叔丁基醚打浆，抽滤后干燥，得 19.8g 化合物 M-5。

LC-MS [M+H$^+$]：391。

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.22 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.31 -7.23 (m, 2H), 4.47 -4.39 (m, 4H)。

实施例 1 (2S)-1-(2-(5-异丙基-3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d] [1,4] 氧氮杂䓬-9-基)吡咯烷-2-甲酰胺（化合物 1）的合成



步骤 1：化合物 1-3 的合成

向 500mL 三口瓶中加入化合物 1-1（9 g），化合物 1-2（16.8 g），DCM（200 mL）和 HATU（31.25 g），冰浴条件下向三口瓶中滴加 TEA（50.21 g），滴加完毕后，室温反应。LC-MS 监测至反应完毕后加水淬灭，分离有机相，有机相水洗，无水 Na_2SO_4 干燥，浓缩，柱层析纯化（PE:EA=50:50），得到 9.2 g 化合物 1-3。

LC-MS[M-Boc+H]$^+$：131。

步骤 2：化合物 1-4 的合成

向化合物 1-3（1.3g）的二氯甲烷（10mL）溶液中加入 HCl/二氧六环溶液（10mL，4.0mol/L），室温下搅拌 3 小时。反应完毕后，浓缩得 0.9 g 化合物 1-4。化合物未进一步纯化直接用于下一步反应。

LC-MS [M+H]$^+$：131。

步骤 3：化合物 1-5 的合成

将化合物 1-4（900 mg）和 TEA（4.19 g）溶解于 THF（50 mL）中。冰水浴下，将三光气（802 mg）的 THF（10 mL）溶液缓慢滴加到反应体系中，自然升温到室温反应搅拌 12h。LCMS 监测至反应完毕后加 5 mL 水淬灭反应，浓缩，加入二氯甲烷/水萃取分液。有机相用无水 Na_2SO_4 干燥，浓缩，柱层析纯化（PE:EA=1:1）后得 732 mg 化合物 1-5。

LC-MS [M+H]$^+$：157。

步骤 4：化合物 1-6 的合成

将化合物 1-5（177 mg），化合物 M-5（443 mg），CuI（64.75 mg），反式-N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺（48.36 mg）和 K_3PO_4（721.68 mg）溶解于 DMF（5 mL）中，氮气置换三次，升温至 110 ℃ 反应 2h。LCMS 监测至反应完毕后，加 EA（100mL）稀释反应液，反应液水洗，合并有机相，有机相用无水 Na_2SO_4 干燥，浓缩，柱层析纯化（PE:EA=70:30），得 350 mg 化合物 1-6。

LC-MS $[M+H]^+$：419。

步骤 5：化合物 1-7 的合成

向 100mL 单口瓶中加入化合物 1-6（350 mg），L-脯氨酸（290 mg），K_3PO_4（848 mg），CuI（79.8 mg）和 DMSO（5 mL），氮气保护，120℃搅拌反应 3h。LCMS 监测至反应完毕后，过滤反应液，滤饼用 DMSO（3mL）洗涤，滤液直接用于下一步。

LC-MS $[M+H]^+$：454。

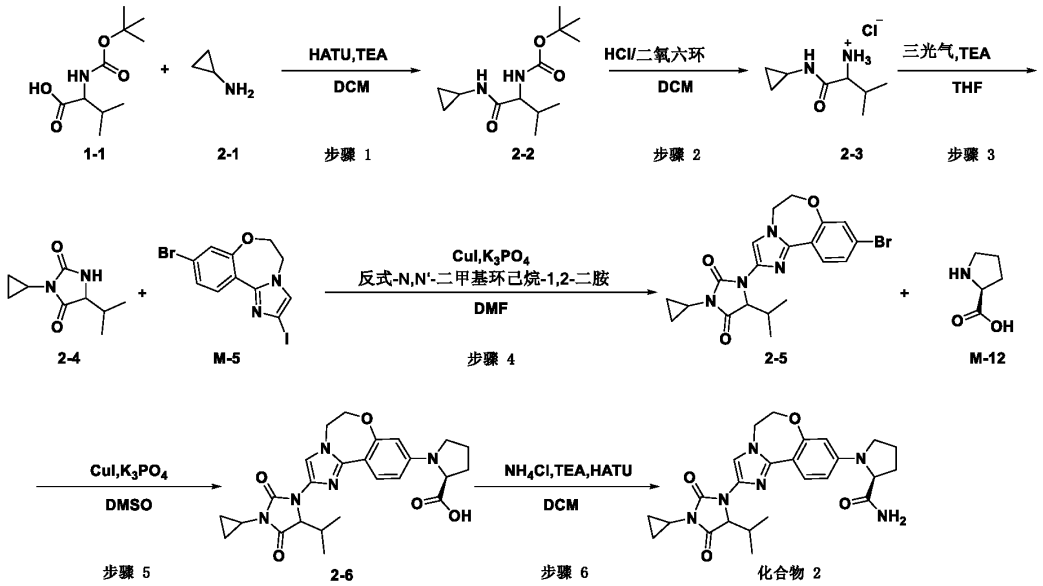
步骤 6：化合物 1 的合成

氮气保护下，向步骤 5 所得的滤液中加入 DCM（12mL），NH_4Cl（445 mg）和 DIEA（2.17 g），降温至 0℃，冰浴条件下向反应体系中加入 HATU（1.27 g），0℃下搅拌反应 20min。LCMS 监测至反应完毕后，加 DCM 稀释反应液，水洗，有机相用无水 Na_2SO_4 干燥，浓缩，所得粗品经柱层析纯化（PE:EA=100:0-0:100）得 300mg 化合物 1。

LC-MS $[M+H]^+$：453。

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.04 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.32 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.62-4.51 (m, 1H), 4.45 -4.30 (m, 4H), 3.94 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.55 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 3.23 (q, J = 7.2 Hz, 1H),2.92 (s, 3H), 2.68 (m, 1H), 2.26-2.12 (m, 1H), 1.96 (m, 3H), 1.16 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.74 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

实施例 2 (2S)-1-(2-(3-环丙基-5-异丙基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑[1,2-d] [1,4] 氧氮杂䓬-9-基)吡咯烷-2-甲酰胺（化合物 2）的合成



步骤 1：化合物 2-2 的合成

向 250mL 单口瓶中加入化合物 1-1（5.0 g），DCM（100 mL）和 HATU（9.55 g），氮气保护，冰浴条件下加入 TEA（8.15 g）和化合物 2-1（1.45 g），室温反应 2h。LCMS 监测反应完毕后，浓缩反应液，加 EA 稀释，水洗，无水硫酸钠干燥，浓缩，得 5.0g 化合物 2-2，直接用于下一步。

LC-MS[M-Boc+H]$^+$：157。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.91 (s, 1H), 6.54 (d, J=9.0 Hz, 1H), 3.69-3.58 (m, 1H), 2.65-2.55 (m, 1H), 1.88-1.80 (m, 1H), 1.37 (s, 9H), 0.79 (d, J=6.0 Hz, 6H), 0.62-0.58 (m, 2H), 0.42-0.30 (m, 2H)。

步骤 2：化合物 2-3 的合成

向 250mL 单口瓶中加入化合物 2-2（5 g），DCM（20 mL）和 HCl/二氧六环（20 mL，4.0mol/L），室温反应 2h。LCMS 监测反应完毕后，浓缩反应液，得 3.75g 化合物 2-3。

LC-MS[M +H]$^+$：157。

步骤 3：化合物 2-4 的合成

向 250mL 三口瓶中加入化合物 2-3（2.0 g），DCM（50 mL）和 TEA（4.20 g），氮气保护，冰浴条件下向反应体系中滴加三光气（1.54 g）溶于 DCM（50 mL）的溶液，冰浴条件下搅拌反应 2h，LCMS 监测反应完毕后，冰浴下用冰水淬灭反应，

浓缩反应液，EA 萃取，无水 Na_2SO_4 干燥，浓缩，粗品经柱层析纯化（PE:EA=100:0-50:50），得 810mg 化合物 2-4。

LC-MS $[M+H]^+$：183/185。

^1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 6.28 (s, 1H), 3.85 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 2.66 -2.48 (m, J = 3.7 Hz, 1H), 2.25-2.15 (m, 1H), 1.03 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.98 -0.91 (m, 4H), 0.88 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。

步骤 4：化合物 2-5 的合成

向 50mL 单口瓶中加入化合物 2-4（431 mg），化合物 M-5（700 mg），DMF（10 mL），CuI（102 mg），反式-N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺（77 mg）和 K_3PO_4（760 mg），氮气保护，升温至 120℃搅拌反应 2h。LCMS 监测反应完毕后，EA 稀释，水洗，无水 Na_2SO_4 干燥，浓缩，粗品经柱层析纯化（PE:EA=100:0-60:40）得 642mg 化合物 2-5。

LC-MS $[M+H]^+$：445/447。

^1H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.23 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.63-4.59 (m, 1H), 4.51-4.38 (m, 2H), 4.36 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 2.79-2.71 (m, 1H), 2.68-2.60 (m, 1H), 1.24 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.02-0.94 (m, 4H), 0.81 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。

步骤 5：化合物 2-6 的合成

向 30mL 微波管中加入化合物 2-5（642 mg），化合物 M-12（415 mg），K_3PO_4（919 mg）和 DMSO（10 mL），氮气吹扫，向其中加入 CuI（83 mg），升温至 120℃微波反应 1h。LCMS 监测反应完毕后，反应液直接用于下一步。

LC-MS $[M+H]^+$：480。

步骤 6：化合物 2 的合成

向 50mL 单口瓶中加入步骤 5 所得的反应液，氮气置换，加入 DCM（10mL），NH_4Cl（462 mg）和 TEA（1.46 g），反应体系降温至 0℃，冰浴条件下加入 HATU（3.28 g），0℃下搅拌反应 1h。LCMS 监测反应完毕后，加 DCM 稀释反应液，水洗，有机相用无水 Na_2SO_4 干燥，浓缩，所得粗品经 Pre-HPLC 纯化（C18 柱，H_2O:MeOH=95:5-50:50），得到 85 mg 化合物 2。

LC-MS $[M+H]^+$：479。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.03 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.32 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.03 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.48 (s, 1H), 4.41 -4.29 (m, 4H), 3.94 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.55 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 3.25-3.19 (m, 1H), 2.74 -2.55 (m, 2H), 2.25-2.14 (m, 1H), 2.07-1.85 (m, 3H), 1.13 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 0.81 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 0.71 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

步骤 7：化合物 32 和化合物 33 的制备

在本实施方案中，在如下条件手性柱上拆分化合物 2，即可得到化合物 32（前峰）和化合物 33（后峰）。

手性 HPLC 条件：

色谱柱	CHIRALPAK IA
色谱柱规格	3cm×25cm,5um
进样量	4.0mL
流动相	(Hex:DCM =3:1):EtOH=50:50 (v/v)
流速	35mL/min
波长	UV 220 nm
温度	25℃
样品溶液	12.3mg/mL 的 EtOH:DCM=3:1 溶液
准备 HPLC 设备	Prep-HPLC-flash

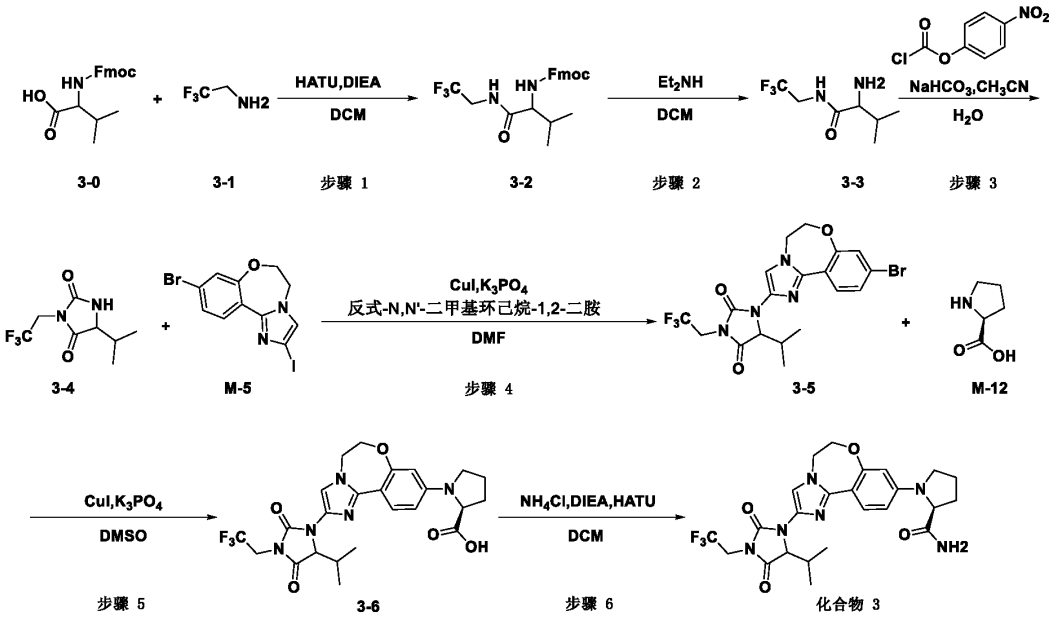
化合物 32：LC-MS $[M+H]^+$：479。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.03 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.32 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.03 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.48 (s, 1H), 4.41 – 4.29 (m, 4H), 3.94 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.55 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 3.25-3.19 (m, 1H), 2.74 – 2.55 (m, 2H), 2.25-2.14 (m, 1H), 2.07-1.85 (m, 3H), 1.13 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 0.81 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 0.71 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

化合物 33：LC-MS $[M+H]^+$：479。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.03 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.32 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.03 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.48 (s, 1H), 4.41 – 4.29 (m, 4H), 3.94 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.55 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 3.25-3.19 (m, 1H), 2.74 – 2.55 (m, 2H), 2.25-2.14 (m, 1H), 2.07-1.85 (m, 3H), 1.13 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 0.81 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 0.71 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

实施例 3 (2S)-1-(2-(5-异丙基-2,4-二氧代-3-(2,2,2-三氟乙基)咪唑烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑[1，2-d] [1,4]氧氮杂䓬-9-基)吡咯烷-2-甲酰胺（化合物 3）的合成



步骤 1：化合物 3-2 的合成

化合物 3-0（2 g）和化合物 3-1 （583 mg）加入 DCM（100 ml）中，HATU （2.67 g）和 DIEA （2.28 g）依次加入到反应体系中，反应在室温下搅拌 12 h。向反应液中加水，分液，浓缩得残余物。向残余物中加入乙酸乙酯（25 mL），水洗，饱和食盐水洗，有机相用无水 Na_2SO_4 干燥，浓缩，得到 1.8 g 产品。

LC-MS[M+H]$^+$：421。

步骤 2：化合物 3-3 的合成

将二乙胺（10 mL）加入到化合物 3-2（1.8 g）溶于 DCM（10 ml）的溶液中，室温下搅拌 2 h。减压浓缩得残余物，残余物经柱色谱纯化得到 0.70 g 化合物 3-3。

LC-MS [M+H]$^+$：199。

步骤 3：化合物 3-4 的合成

向 50mL 三口瓶中加入化合物 3-3（200 mg），CH_3CN（10 mL），$NaHCO_3$ （254 mg），氮气置换三次，向其中加入氯甲酸对硝基苯酯（203 mg），室温下搅拌反应 2 小时。然后向反应体系中加入 6 mL 水，室温下搅拌反应 3 小时。反应完毕后，减压浓缩得残余物，向残余物中加 EA 稀释，有机相依次用水、碳酸钾水溶液和饱和食盐水洗涤，有机相用无水硫酸钠干燥，浓缩得粗品。粗品经柱层析（PE:EA=60:40）纯化，得 195 mg 化合物 3-4。

LC-MS [M+H]$^+$：225。

步骤 4：化合物 3-5 的合成

将化合物 3-4（138 mg），化合物 M-5（200 mg），CuI（39 mg），反式-N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺（29 mg），K_3PO_4（326 mg）溶解于 DMF（5 mL）中，氮气置换三次，反应升温至 110℃反应 2 小时。反应完成后，向反应混合物中加入 EA 稀释，水洗一次，饱和食盐水洗三次，有机相用无水硫酸钠干燥，浓缩，柱层析纯化（PE:EA=100:0-70:30），得 180 mg 化合物 3-5。

LC-MS $[M+H^+]$：487/489。

步骤 5：化合物 3-6 的合成

向 50mL 单口瓶中加入化合物 3-5（117 mg），化合物 M-12（138 mg），K_3PO_4（356 mg），CuI（46 mg）和 DMSO（3mL），氮气置换三次，升温至 120℃搅拌反应 3 小时。反应完毕后，过滤反应液，滤饼用 DMSO（3mL）洗涤，滤液直接用于下一步。

LC-MS $[M+H]^+$：522。

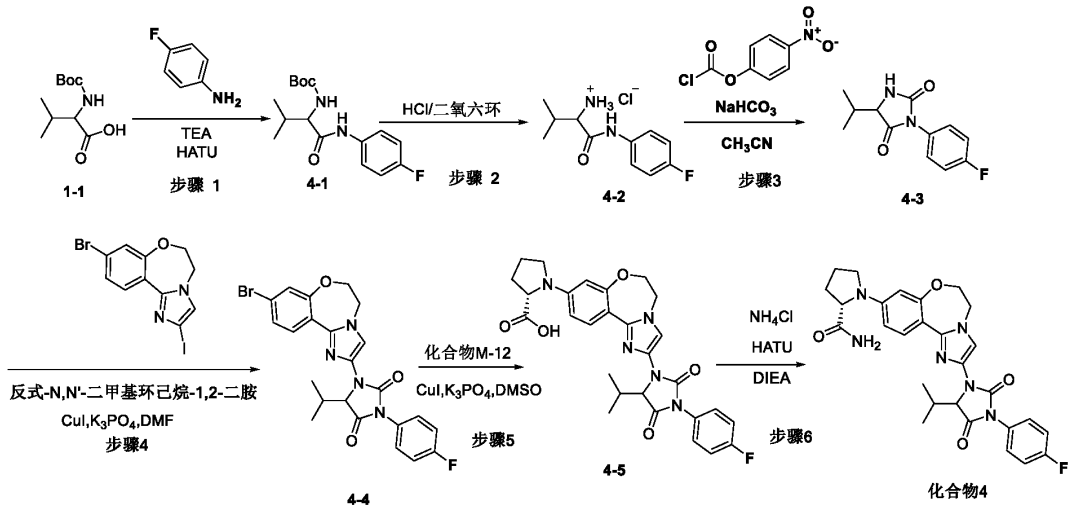
步骤 6：化合物 3 的合成

在氮气保护下，向步骤 5 所得的滤液中加入 DCM（6 mL），NH_4Cl（127 mg），DIEA（613 mg），反应液降温至 0°C，冰浴下分批向其中加入 HATU（447 mg），0℃下搅拌反应 20min。反应完毕后，加二氯甲烷稀释反应液，水洗，饱和食盐水洗，有机相用无水硫酸钠干燥，减压浓缩得粗品。所得粗品经 Pre-HPLC 纯化得到 85 mg 化合物 3。

LC-MS $[M+H]^+$：521。

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.05 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.33 (d, J = 9 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.71 – 4.70 (m, 1H), 4.38 – 4.24 (m, 6H), 3.95 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.55 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 3.28-3.20 (m, 1H), 2.70 (brs, 1H), 2.25-2.15(m, 1H), 2.00–1.94(m, 3H), 1.17 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.75 (d, J = 7 Hz, 3H)。

实施例 4 (2S)-1-(2-(3-(4-氟苯基)-5-异丙基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d] [1,4] 氧氮杂䓬-9-基)吡咯烷-2-甲酰胺（化合物 4）的合成



步骤 1：化合物 4-1 的合成

向化合物 1-1（1.5 g）和对氟苯胺（921 mg）的 DCM（50 ml）溶液中加入 HATU （3.39 g）和 DIEA （2.68 g）。反应液在室温下搅拌 12 h。反应完成后向反应液中加水稀释，分液，有机相依次用 1 N HCl，$NaHCO_3$ 饱和水溶液和饱和食盐水洗涤，有机相无水 Na_2SO_4 干燥，浓缩得到粗产品。粗产品经柱色谱（EA / PE =0-30 %）纯化，得到 2.1 g 化合物 4-1。

LC-MS[M-Boc+H]$^+$：211。

步骤 2：化合物 4-2 的合成

将化合物 4-1（2.1 g）加入 HCl/二氧六环（10 mL，4 M）溶液中，室温下搅拌 12 h。减压浓缩得 1.64 g 化合物 4-2，化合物未进一步纯化直接用于下一步反应。

LC-MS [M+H]$^+$：211。

步骤 3：化合物 4-3 的合成

向 50mL 三口瓶中加入化合物 4-2（500 mg），CH_3CN（30 mL），$NaHCO_3$（681 mg），氮气置换三次，然后向其中加入氯甲酸对硝基苯酯（449 mg），室温下搅拌反应 2 小时。向反应液中加入 18 mL 水，室温下搅拌反应 3 小时。

反应完毕后，减压浓缩得残余物，残余物用乙酸乙酯（100 mL）稀释，有机相分别用水（50mL），5 % K_2CO_3 水溶液（50mL）和饱和食盐水洗涤，分液，有机相用无水硫酸钠干燥，浓缩得粗品。粗品经柱色谱（EA/PE=0-40 %）纯化，得 447 mg 化合物 4-3。

LC-MS [M+H]$^+$：237。

步骤 4：化合物 4-4 的合成

将化合物 4-3（144 mg），化合物 M-5（200 mg），CuI（39 mg），反式-N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺（29 mg），K_3PO_4（326 mg）溶解于 DMF（5 mL）中，氮气置换三次，升温至 110C 反应 2 小时。反应完毕后，加乙酸乙酯（100mL）稀释反应液，有机相依次用水洗（60mL）和饱和食盐水（60mL）洗涤，有机相无水硫酸钠干燥，浓缩，柱层析（PE:EA=100:0-70:30）纯化，得 215 mg 化合物 4-4。

LC-MS $[M+H]^+$：499。

步骤 5：化合物 4-5 的合成

向 100mL 单口瓶中加入 4-4（120 mg），化合物 M-12（138 mg），K_3PO_4（356 mg），CuI（46 mg）和 DMSO（3mL），氮气置换三次，升温至 120℃搅拌反应 3 小时。反应完毕后，过滤反应液，滤饼用 3mL DMSO 洗涤，滤液直接用于下一步。

LC-MS $[M+H^+]$：534。

步骤 6：化合物 4 的合成

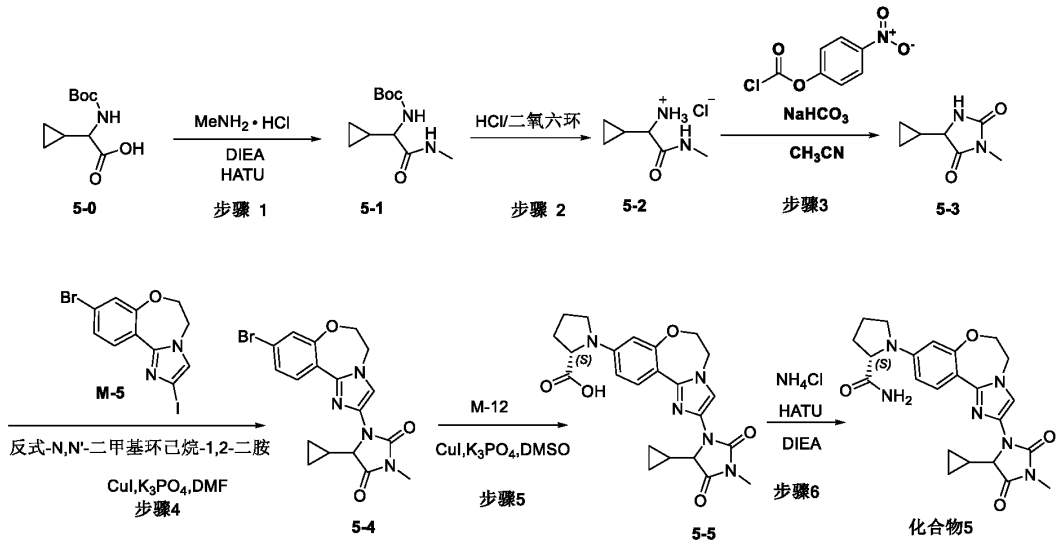
氮气保护下，向步骤 5 得到的滤液中加入 DCM（12mL），NH_4Cl（445 mg）和 DIEA（2.17 g），反应液降温至 0℃，冰浴下分批向其中加入 HATU（1.27 g），然后 0℃下搅拌反应 20min。反应完毕后，用 DCM（50mL）稀释反应液，有机相分别水（40mL）洗和饱和食盐水（40mL）洗，无水硫酸钠干燥，浓缩得粗品。粗品经柱层析纯化（PE:EA=100:0-0:100）得 89 mg 化合物 4。

LC-MS $[M+H]^+$：533。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.08 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.45-7.41 (m, 3H), 7.38-7.35 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.34 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.40-4.37 (m, 4H), 3.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.60-3.52 (m, 1H), 3.24 (q, J = 8.5, 7.7 Hz, 1H), 2.75 (s, 1H), 2.26 – 2.14 (m, 1H), 2.00-1.93 (m, 3H), 1.22 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

采用与实施例 2 步骤 7 相似的拆分方法，可以制备得到化合物 30 和化合物 31。

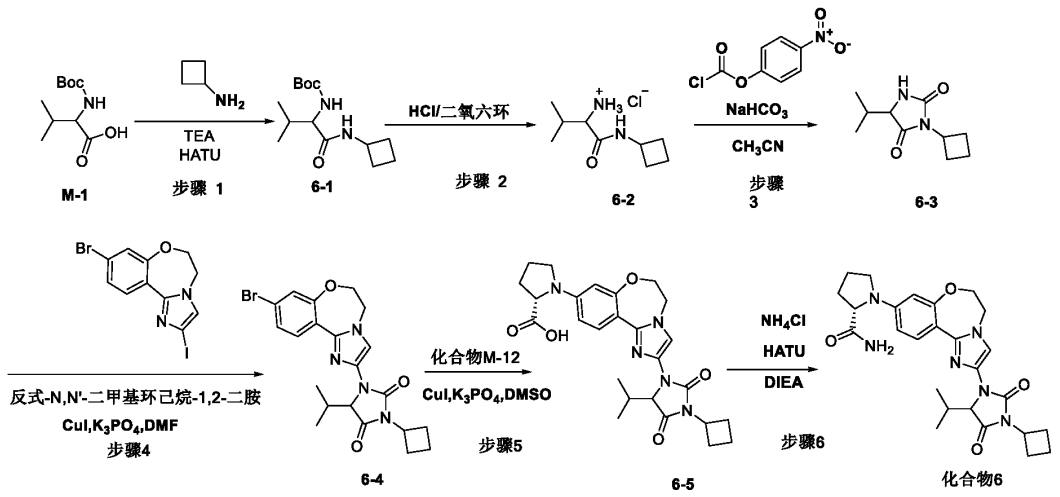
实施例 5 (2S)-1-(2-(5-环丙基-3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d] [1,4] 氧氮杂䓬-9-基)吡咯烷-2-甲酰胺（化合物 5）的合成



将化合物 1-1 替换为化合物 5-0，将对氟苯胺替换为甲胺盐酸盐，使用与实施例 4 相近似的制备方法即可得到化合物 5。

LC-MS $[M+H]^+$：451。

实施例 6 (2S)-1-(2-(3-环丁基-5-异丙基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d] [1,4] 氧氮杂䓬-9-基)吡咯烷-2-甲酰胺（化合物 6）的合成



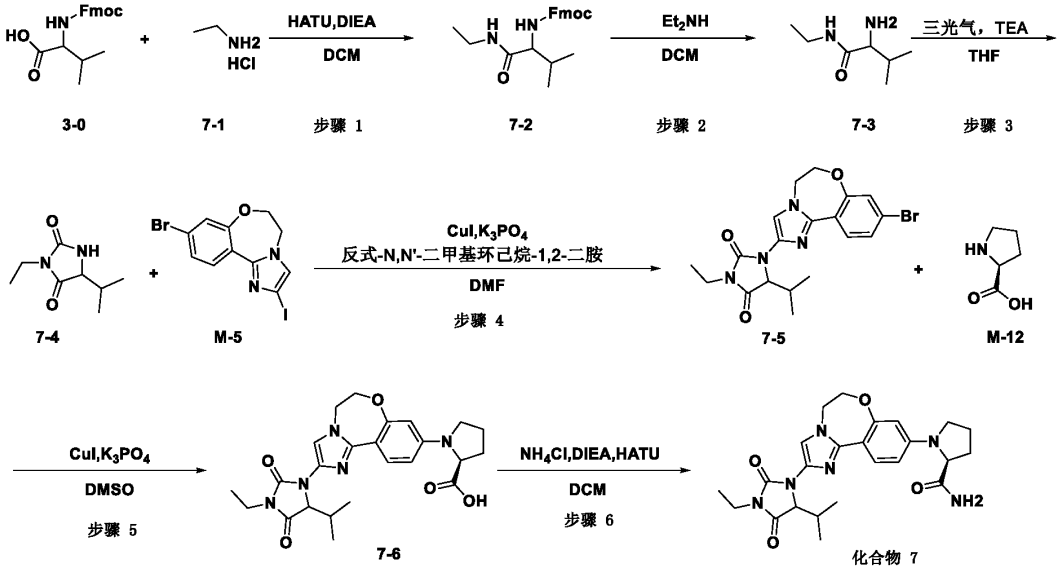
将对氟苯胺替换为环丁胺，使用与实施例 4 相近似的制备方法即可得到化合物 6。

LC-MS $[M+H]^+$：493。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.04 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.32 (d, J = 9 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.52 – 4.48 (m, 1H), 4.37 – 4.35 (m, 4H),

3.94 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.55 (t, J = 7 Hz, 1H), 3.23 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 2.80-2.65 (m, 3H), 2.14 – 2.12 (m, 3H), 1.96 -1.94 (m, 3H), 1.79-1.71 (m, 3H),1.15(d,J=7 Hz,3H) 0.74 (d, J = 6.5Hz, 3H)。

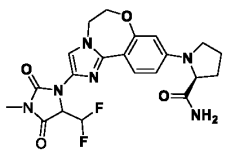
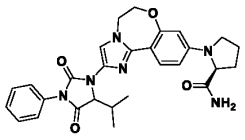
实施例 7 (2S)-1-(2-(3-乙基-5-异丙基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d] [1,4] 氧氮杂䓬-9-基)吡咯烷-2-甲酰胺（化合物 7）的合成

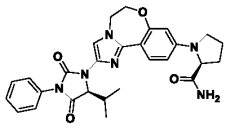
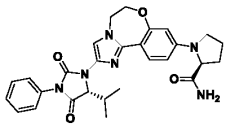
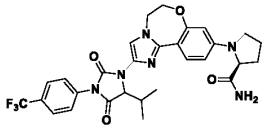
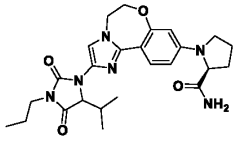
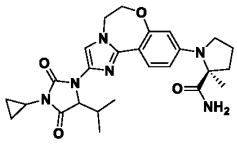
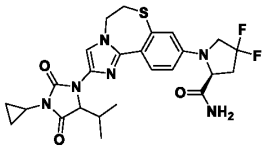
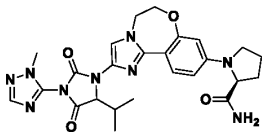
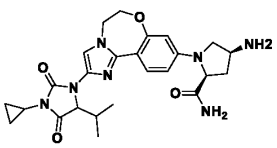


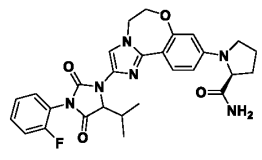
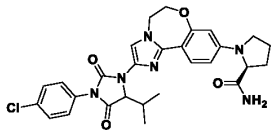
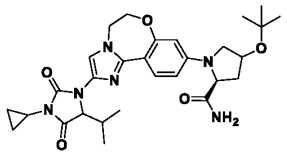
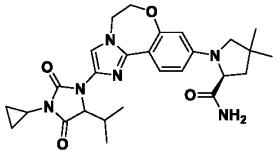
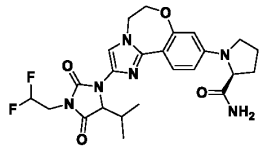
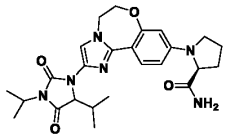
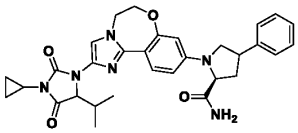
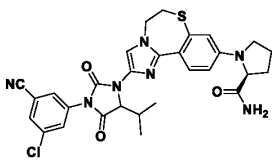
将化合物 3-1 替换为化合物 7-1，使用与实施例 3 相近似的制备方法即可得到化合物 7。LC-MS $[M+H]^+$：467。

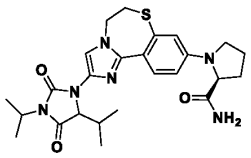
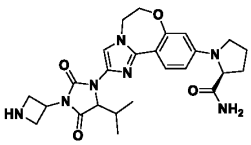
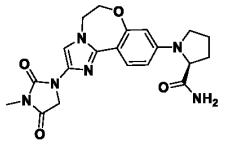
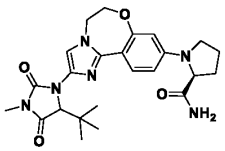
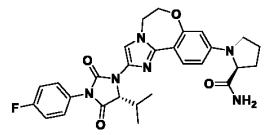
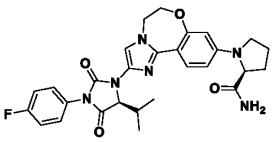
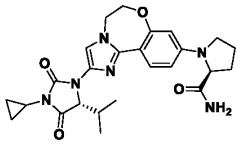
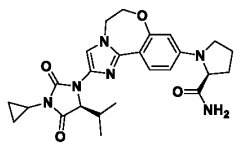
经由不同的反应起始原料和合适的试剂，采用与实施例 1-7 类似的方法制备表 1 实施例化合物。

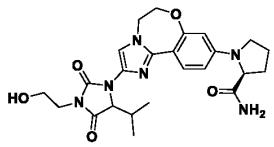
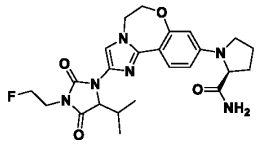
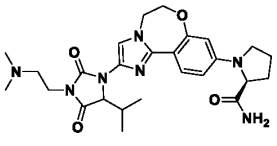
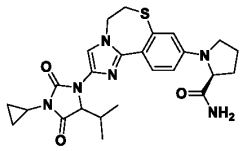
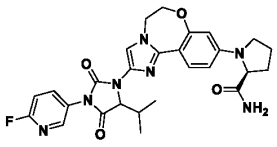
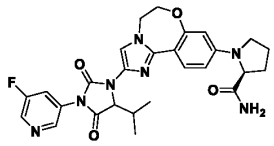
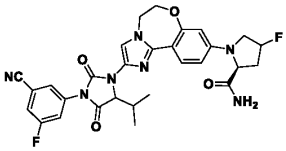
表 1

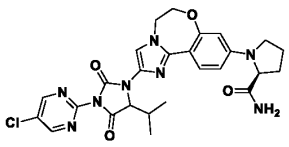
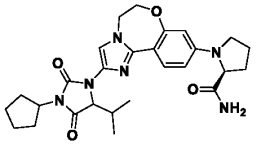
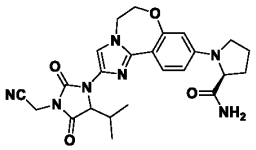
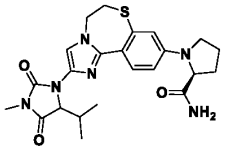
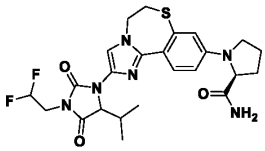
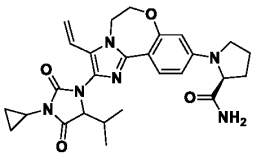
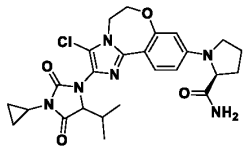
实施例序号	结构	化学命名	LCMS$[M+H]^+$
8		(2S)-1-(2 -(5-二氟甲基-3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d] [1,4] 氧氮杂䓬-9-基)吡咯烷-2-甲酰胺	461
9		(2S)-1-(2-(5-异丙基-2,4-二氧代-3-苯基咪唑烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d] [1,4] 氧氮杂䓬-9-基)吡咯烷-2-甲酰胺	515

10		(S)-1-(2-((S)-5-异丙基-2,4-二氧代-3-苯基咪唑烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d] [1,4]氧氮杂䓬-9-基)吡咯烷-2-甲酰胺	515
11		(S)-1-(2-((R)-5-异丙基-2,4-二氧代-3-苯基咪唑烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d] [1,4]氧氮杂䓬-9-基)吡咯烷-2-甲酰胺	515
12		(2S)-1-(2-(5-异丙基-2,4-二氧代-3-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑[1,2 -d] [1,4] 氧氮杂䓬-9-基)吡咯烷-2-甲酰胺	583
13		(2S)-1-(2-(5-异丙基-2,4-二氧代-3-丙基咪唑烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d] [1,4] 氧氮杂䓬-9-基)吡咯烷-2-甲酰胺	481
14		(2S)-1-(2-(3-环丙基-5-异丙基)-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d] [1,4] 氧氮杂䓬-9-基)-2-甲基吡咯烷-2-甲酰胺	493
15		(2S)-1-(2-(3-环丙基-5-异丙基）-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d] [1,4] 噻唑啉-9-基)-4,4-二氟吡咯烷-2-甲酰胺	531
16		(2S)-1-(2-(5-异丙基-3-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-5,6 -二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d] [1,4]氧氮杂䓬-9-基)吡咯烷-2-甲酰胺	520
17		(2S,4S)-4-氨基-1-(2-(3-环丙基-5-异丙基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑[1,2-d] [1,4]氧氮杂䓬-9-基)吡咯烷-2-甲酰胺	494

18		(2S)-1-(2-(3-(2-氟苯基)-5-异丙基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑[1,2-d] [1,4]氧氮杂䓬-9-基)吡咯烷-2-甲酰胺	533
19		(2S)-1-(2-(3-(4-氯苯基)-5-异丙基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d] [1,4] 氧氮杂䓬-9-基)吡咯烷-2-甲酰胺	549
20		(2S)-4-(叔丁氧基)-1-(2-(3-环丙基-5-异丙基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑[1,2] -d] [1,4]氧氮杂䓬-9-基)吡咯烷-2-甲酰胺	551
21		(2S)-1-(2-(3-环丙基-5-异丙基)-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d] [1,4]氧氮杂䓬-9-基)-4,4-二甲基吡咯烷-2-甲酰胺	507
22		(2S)-1-(2-(3-(2,2-二氟乙基)-5-异丙基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d] [1,4]氧氮杂䓬-9-基)吡咯烷-2-甲酰胺	503
23		(2S)-1-(2-(3,5-二异丙基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d] [1,4] 氧氮杂䓬- 9-基)吡咯烷-2-甲酰胺	481
24		(2S)-1-(2-(3-环丙基-5-异丙基)-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d] [1,4]氧氮杂䓬-9-基)-4-苯基吡咯烷-2-甲酰胺	555
25		(2S)-1-(2-(3-(3-氯5-氰基苯基)-5-异丙基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2 -d] [1,4] 噻唑啉-9-基)吡咯烷-2-甲酰胺	590

26		(2S)-1-(2-(3,5-二异丙基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]噻唑啉- 9-基)吡咯烷-2-甲酰胺	497
27		(2S)-1-(2- (3-氮杂环丁烷-3-基)-5-异丙基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d] [1,4] 氧氮杂䓬-9-基)吡咯烷-2-甲酰胺	494
28		(2S)-1-(2-(3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d] [1,4] 氧氮杂䓬-9-基)吡咯烷-2-甲酰胺	411
29		(2S)-1-(2- (5-叔丁基-3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d] [1,4] 氧氮杂䓬-9-基)吡咯烷-2-甲酰胺	467
30		(S)-1-(2-((R)-3-(4-氟苯基)-5-异丙基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2]-d] [1,4]氧氮杂䓬-9-基)吡咯烷-2-甲酰胺	533
31		(S)-1-(2-((S)-3-(4-氟苯基)-5-异丙基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2] -d] [1,4]氧氮杂䓬-9-基)吡咯烷-2-甲酰胺	533
32		(2S)-1-(2-((5R)-3-环丙基-5-异丙基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d] [1,4]氧氮杂䓬-9-基)吡咯烷-2-甲酰胺	479
33		(2S)-1-(2-((5S)-3-环丙基-5-异丙基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d] [1,4]氧氮杂䓬-9-基)吡咯烷-2-甲酰胺	479

34		(2S)-1-(2-(3-(2-羟乙基)-5-异丙基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d] [1,4]氧氮杂䓬-9-基)吡咯烷-2-甲酰胺	483
35		(2S)-1-(2-(3-(2-氟乙基)-5-异丙基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d] [1,4]氧氮杂䓬-9-基)吡咯烷-2-甲酰胺	485
36		(2S)-1-(2-(3-(2-(二甲基氨基)乙基)-5-)异丙基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2- d] [1,4]氧氮杂䓬-9-基)吡咯烷-2-甲酰胺	510
37		(2S)-1-(2-(3-环丙基-5-异丙基)-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d] [1,4]噻唑啉-9-基)吡咯烷-2-甲酰胺	495
38		(2S)-1-(2-(3-(6-氟吡啶-3-基)-5-异丙基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2 -d] [1,4]氧氮杂䓬-9-基)吡咯烷-2-甲酰胺	534
39		(2S)-1-(2-(3-(5-氟吡啶-3-基)-5-异丙基-2,4-二氧代咪唑烷1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2] -d] [1,4]氧氮杂䓬-9-基)吡咯烷-2-甲酰胺	534
40		(2S)-1-(2-(3-(3-氰基-5-氟苯基)-5-异丙基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2 -d] [1,4]氧氮杂䓬-9-基)-4-氟吡咯烷-2-甲酰胺	576

41		(2S)-1-(2-(3-(3-氯嘧啶-2-基)-5-异丙基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2 -d] [1,4]氧氮杂䓬-9-基)吡咯烷-2-甲酰胺	551
42		(2S)-1-(2-(3-环戊基-5-异丙基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑[1,2-d] [1,4] 氧氮杂䓬-9-基)吡咯烷-2-甲酰胺	507
43		(2S)-1-(2-(3-(氰基甲基)-5-异丙基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d] [1,4]氧氮杂䓬-9-基)吡咯烷-2-甲酰胺	478
44		(2S)-1-(2-(5-异丙基-3-甲基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d] [1,4] 噻唑啉-9-基)吡咯烷-2-甲酰胺	469
45		(2S)-1-(2-(3-(2,2-二氟乙基)-5-异丙基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d] [1,4]噻唑啉-9-基)吡咯烷-2-甲酰胺	519
46		(2S)-1-(2-(3-环丙基-5-异丙基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-3-乙烯基-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d] [1,4]氧氮杂䓬-9-基)吡咯烷-2-甲酰胺	505
47		(2S)-1-(3-氯-2-(3-环丙基-5-异丙基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d] [1,4]氧氮杂䓬-9-基)吡咯烷-2-甲酰胺	513

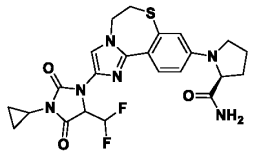
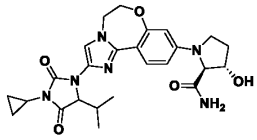
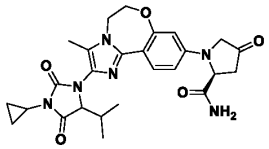
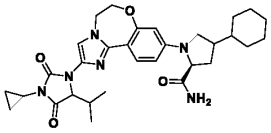
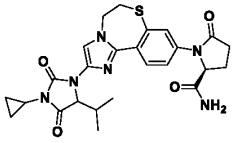
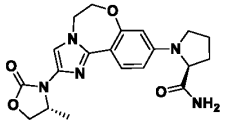
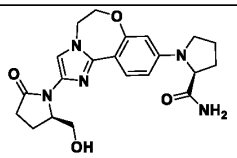
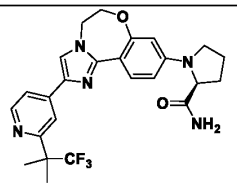
48		(2S)-1-(2-(3-环丙基-5-(二氟甲基)-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d] [1, 4]噻唑啉-9-基)吡咯烷-2-甲酰胺	503
49		(2S,3S)-1-(2-(3-环丙基-5-异丙基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d] [1,4]氧氮杂䓬-9-基)-3-羟基吡咯烷-2-甲酰胺	495
50		(2S)-1-(2-(3-环丙基-5-异丙基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-3-甲基-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d] [1,4]氧氮杂䓬-9-基)-4-氧代吡咯烷-2-甲酰胺	507
51		(2S)-4-环己基-1-(2-(3-环丙基-5-异丙基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d] [1,4]氧氮杂䓬-9-基)吡咯烷-2-甲酰胺	561
52		(2S)-1-(2-(3-环丙基-5-异丙基-2,4-二氧代咪唑烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d] [1,4] 噻唑啉-9-基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酰胺	509

表 1 中的所有消旋体化合物均可使用相应手性原料合成制备而得相应对映异构体，或者基本按照实施例 2 步骤 7 所述方法，在手性柱上分离得到对映异构体。

对照例

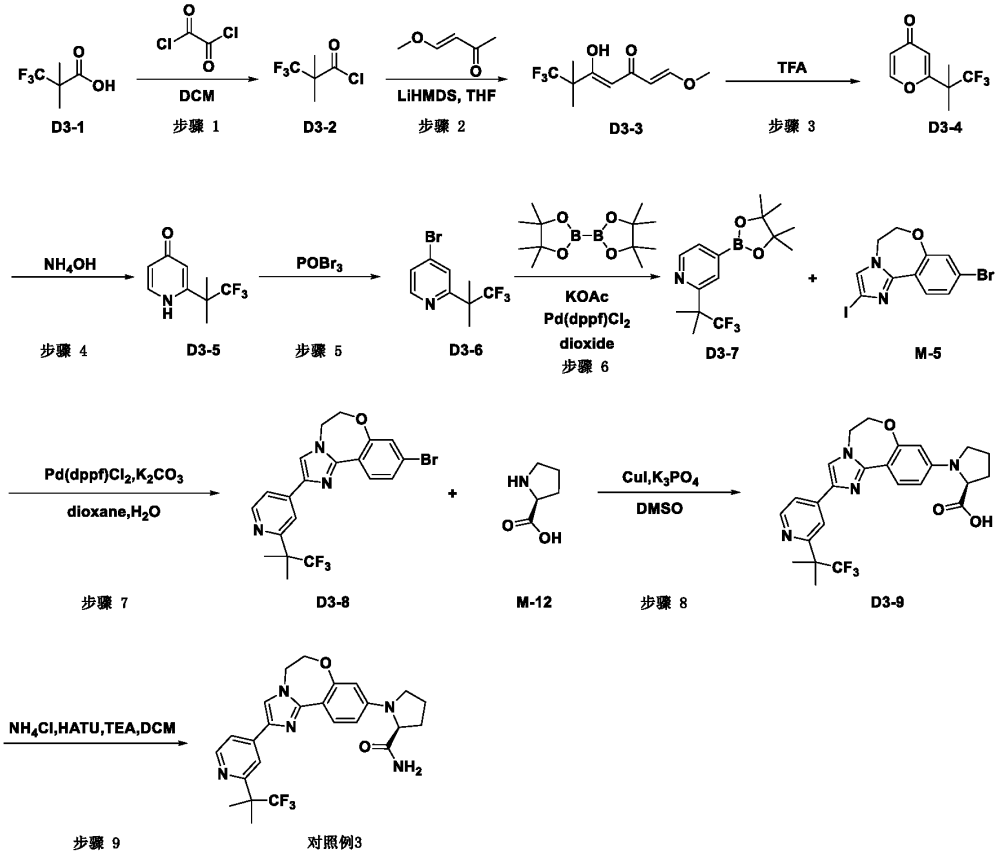
表 2

对照例序号	化合物名称	结构
1	(2S)-1-(2 -((4R)-4-甲基-2-氧代恶唑烷-3-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d] [1,4]氧氮杂䓬-9-基)吡咯烷-2-甲酰胺	

2	(2S)-1-(2-((2R)-2-(羟甲基)-5-氧吡咯烷-1-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]氧氮杂䓬-9-基)吡咯烷-2-甲酰胺	
3	(2S)-1-(2-(2-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)吡啶-4-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑[1,2-d][1,4] 氧氮杂䓬-9-基)吡咯烷-2-甲酰胺	

参考 WO2017001658 中实施例 102 的制备方法，应用相应的起始原料、中间体及合适的试剂，即可得到表 2 中的对照例 1（WO2017001658 中实施例 102）和对照例 2 化合物；对照例 3 化合物的制备方法如下所示。

对照例3 的制备



步骤 1：化合物 D3-2 的合成

将化合物 D3-1（2000 g）和草酰氯（2019 g）溶解于二氯甲烷（8 L）中，将 DMF（5mL）缓慢滴加入反应体系，回流反应 6 个小时。将反应物浓缩得到 2245 g 含黄色固体的悬浊液，直接用于下一步反应。

步骤 2：化合物 D3-3 的合成

将 4-甲氧基-3-丁烯-2-酮（642 g）溶于无水 THF（16 L）溶液中，并在-78℃条件下将 6.42 L 溶于 THF 中的 LiHMDS(1 mol/L)溶液逐滴加入反应体系中。在-78℃搅拌 2 小时，向体系中缓慢滴加将步骤 1 得到的悬浊液溶于无水 THF（1 L）的溶液，-78℃下搅拌 1 - 2 小时后升至室温搅拌 16 小时，得到反应液直接进行下一步反应。

LC-MS $[M+H]^+$：239。

步骤 3：化合物 D3-4 的合成

将步骤 2 所得的反应液在冰水浴条件下加入水（500 mL）淬灭，然后加入三氟乙酸（50mL），室温继续搅拌 3 小时。反应结束后，将体系浓缩后用 EA 萃取。有机相用盐水洗涤，无水 Na_2SO_4 干燥，浓缩，柱层析纯化（Hex/EA 100:1-10:1）得到棕色固体，用 HEX 与 EA 混合溶液（体积比 50:1）将固体洗涤，抽滤，收集滤液并浓缩，得到 395g 化合物 D3-4。

LC-MS $[M+H]^+$：207。

^1H NMR(MeOD-d6): 1.59 (s, 6H), 6.39-6.41 (m, 1H), 6.53-6.54 (m, 1H), 8.12-8.14 (m, 1H)。

步骤 4：化合物 D3-5 的合成

将化合物 D3-4（395 g）加入到 2 L 氨水溶液（30%）中，回流搅拌反应 2 小时。将反应液冷却，浓缩，得到 343.00g 化合物 D3-5，直接用于下一步。

LC-MS $[M+H]^+$：206。

步骤 5：化合物 D3-6 的合成

将化合物 D3-5（343 g）和三溴氧磷（966.68 g）的混合物于 120℃下加热搅拌 1 小时。趁热将反应液倒入冰水中，加入碳酸氢钠，将 PH 调至中性，用 EA 萃取，将有机相干燥并浓缩，柱层析纯化（Hex/EA=100:1）得到 305 g 化合物 D3-6。

LC-MS $[M+H]^+$：269。

^1H NMR(MeOD-d6): 1.59 (s, 6H), 7.52-7.54 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.41-8.42(m, 1H)。

步骤 6：化合物 D3-7 的合成

取单口瓶加入联硼酸频那醇酯（710.45 mg），化合物 D3-6（500 mg），醋酸钾（1.88 g），$[PdCl_2(dppf)]CH_2Cl_2$（152.32 mg）和二氧六环（20 mL），氮气保护，90℃油浴反应 4h，浓缩反应液，柱层析纯化（Hex/EA=3:1）得到 450mg 化合物 D3-7。

LC-MS $[M+H]^+$：316。

步骤 7：化合物 D3-8 的合成

取单口瓶加入$[PdCl_2(dppf)]CH_2Cl_2$（233.22 mg），碳酸钾（394.70 mg），化合物 D3-7（450 mg），化合物 M-5（586.25 mg），二氧六环（3 mL）和 H_2O（0.5 mL），氮气保护，70℃油浴中回流反应 15h，浓缩反应液，柱层析纯化（PE:EA=50:50）得到 130mg 化合物 D3-8。

LC-MS $[M+H]^+$：452。

步骤 8：化合物 D3-9 的合成

参照实施例 2 步骤 5 的方法得到化合物 D3-9。

LC-MS $[M+H]^+$：487。

步骤 9：对照例 3 的合成

参照实施例 2 步骤 6 的方法得到对照例 3 化合物。

LC-MS $[M+H]^+$：486。

药理试验

以下试验表明，本发明的优选化合物在体外可有效的抑制PI3Kα激酶的活性。本发明的优选化合物的抗PI3Kα突变肿瘤细胞增殖活性以及药代动力学实验结果均优于对照例，具有显著的进步。

实施例A：激酶试验

PI3Kα、PI3Kβ、PI3Kγ激酶与其底物ATP、PIP2:3PS进行酶学反应，利用ADP-Glo试剂和发光的方法检测产物的量用以反映PI3Kα、PI3Kβ、PI3Kγ酶学活性（ATP终浓度10 μM）。采用上述方法测试本发明一些化合物对PI3Kα、PI3Kβ和PI3Kγ激酶的抑制活性。

检测方法：

试剂：基础激酶缓冲液（pH 7.5）；PI3Kα、PI3Kβ、PI3Kγ酶溶液；PIP2:3PS和ATP 溶液；ADP-Glo试剂盒（含有10 mM $MgCl_2$）。

其中，缓冲液成分：50 mM Hepes (pH7.2- 7.5)，3 mM $MgCl_2$，1 mM EGTA, 0.03% CHAPS，100 mM NaCl，2 mM DTT；

准备化合物：利用100%DMSO将测试化合物稀释到特定的浓度。

反应过程：1）向384反应板（6008280, PerkinElmer）中加入PI3Kα、PI3Kβ、PI3Kγ蛋白溶液，1000 rpm 离心1分钟备用。

2）向上述加有酶的384反应板中加入待测试化合物，阴性对照物DMSO或阳性对照物BYL719，1000 rpm 离心1分钟，25℃孵育15分钟。

3）向上述384反应板中加入PIP2:3PS&ATP溶液，1000 rpm 离心1分钟， 25℃孵育60分钟。

4）转移5 μL 的ADP-Glo试剂（含有10 mM $MgCl_2$）到384反应板中，1000 rpm离心1分钟，25℃孵育40分钟。

5）转移10 μL 的Detection试剂到384反应板中，1000 rpm离心1分钟，25℃孵育40分钟。

6）使用Envision多功能读板机读取RLU (相对光单位，relative luminescence unit) 值。RLU值大小用于表征酶与底物反应程度，并计算IC_{50}值。

7）实验数据处理过程：

化合物抑制率（% inh）=（阴性对照 RLU-待测试化合物 RLU）/(阴性对照 RLU-阳性对照 RLU)*100%

利用以下非线性拟合公式来得到化合物的IC_{50}（半数抑制浓度）：

Y=最小抑制率 + (最大抑制率-最小抑制率)/(1+10^((LogIC_{50}-X)*斜率))；其中，X为待测试化合物浓度log值，Y 为待测试化合物抑制率（% inh）。

本发明的一些实施例的实验结果如表 3 所示。其中，A 代表 IC_{50} 值≤5nM； B 代表 IC_{50} 值为 5~20nM； C 代表 IC_{50} 值为 300~600nM；D 代表 IC_{50} 值>600nM。

表 3

实施例	化合物 PI3K IC_{50}(nM)		
	α	β	γ
实施例 1	A	D	D
实施例 2	A	D	C
实施例 3	A	/	/

实施例 4	B	D	D
实施例 5	B	/	/
实施例 6	B	/	/
实施例 7	B	/	/
实施例 9	B	/	/
实施例 23	A	/	/
实施例 32	A	C	C
实施例 33	A	D	D

注：“/”表示未测试。

由表 3 可见，本发明所提供的化合物具有较好的 PI3K α 激酶抑制活性，并且具有较好的 PI3K β 和 PI3K γ 激酶亚型选择性，可以避免多靶点抑制带来的潜在副作用。

实施例B：细胞增殖试验

方法：采用CellTiter Glo assay方法，观察本发明的一些化合物对体外培养的人肿瘤细胞MCF-7和HGC27的生长抑制作用。

检测方法：将MCF-7细胞悬浮于DMEM培养基中形成细胞悬浮液，调整细胞浓度至25000cells/mL；将HGC27细胞悬浮于RPMI-1640培养基中形成细胞悬浮液，调整细胞浓度至5000cells/mL。加100 μL细胞悬浮液至96孔板，置CO_2培养箱过夜。将待测试化合物溶于DMSO中，进行3倍梯度稀释，共计得到10个浓度。分别将10个浓度的待测试化合物或DMSO阴性对照品转移至含有100 μL培养基的孔中，37°C，5% CO_2条件下孵育，HGC27细胞孵育96小时，MCF-7细胞孵育120小时。然后加入100 μL CellTiter-Glo试剂至上述96孔板中，置于室温下孵育10分钟稳定发光信号。使用VICTOR TM X5仪器记录RLU (relative luminescence unit) 值，然后计算IC_{50}值。

化合物抑制率（% inh）=100%-(待测试化合物 RLU-空白对照 RLU)/（阴性对照品 RLU-空白对照品 RLU）*100%

阴性对照：DMSO 孔；

空白对照：空白培养基孔，无化合物无细胞；

利用以下非线性拟合公式来得到化合物的 IC_{50}（半数抑制浓度）：

Y=最小抑制率 + (最大抑制率-最小抑制率)/(1+10^((LogIC_{50}-X)*斜率))；其中，X: 待测试化合物浓度 log 值；Y : 待测试化合物抑制率（% inh）。

实验数据如表 4 和表 5 所示。

表 4 实施例化合物对 MCF 细胞 IC_{50} 检测结果

实施例	化合物对 MCF 细胞 IC_{50}(μM)
对照例 1	0.444
对照例 2	0.549
对照例 3	0.519
实施例 1	0.176
实施例 2	0.070
实施例 5	0.373
实施例 9	0.142
实施例 23	0.074
实施例 28	0.468
实施例 32	0.107
实施例 33	0.047

表 5 实施例化合物对 HGC-27 细胞 IC_{50} 检测结果

实施例	化合物对 HGC-27 细胞 IC_{50}(μM)
对照例 1	1.579
对照例 3	2.067
实施例 2	0.361
实施例 5	4.071
实施例 28	3.921
实施例 32	0.415
实施例 33	0.267

由上表可见，本发明的所提供的化合物对于具有PI3Kα点突变的细胞系具有比对照化合物更好的细胞增殖抑制活性，在同等浓度下具有更好的抗肿瘤效果。因此，本发明所提供的化合物有望成为一种抗肿瘤效果更好的PI3Kα激酶抑制剂。

实施例C：药代动力学试验

检测方法：雄性SD大鼠42只，体重：150-300g。随机分为7组，每组6只大鼠。每组的6只大鼠中，3只单次静脉注射2mg/mL的实施例化合物，另外3只单次灌胃给药10mg/mL的实施例化合物，分别在指定的时间点通过眼眶静脉丛采血，分离血浆，放入-80℃冰箱保存备用。

将上述血浆样品，通过乙腈沉淀蛋白后，提取上清液，并与水1:1混合，取10μL至LC-MS/MS检测，计算平均值，实验数据如表6所示。

表 6 实施例化合物的药代动力学试验结果

化合物序号	静脉注射		灌胃给药		
	剂量 (mg/kg)	CL (mL/min/kg)	剂量 (mg/kg)	C_{max} (ng/mL)	AUC (hr*ng/mL)
对照例 1	2	16.6	10	1963	7882
实施例 2	2	1.98	10	4340	52993
实施例 4	2	4.75	10	2690	29080
实施例 23	2	8.76	10	1833	18563
实施例 32	2	1.5	10	5033	66414
实施例 33	2	11.1	10	1597	19832

根据相关统计（Kola I, Landis J. Nat Rev Drug Discov. 2004 Aug;3(8):711-5.），上世纪90年代初，约有40%的候选药物临床开发失败的原因是PK/生物利用度较差，由此可见PK/生物利用度对候选药物临床开发的成败起着非常关键的作用。

由上表可见，本发明所提供的化合物对较对照实施例化合物而言，具有预料不到的更高的口服暴露量，且同时具有更低的体内清除率；可在同等剂量下具有更高的体内循环系统药物浓度。在抗肿瘤效果相当的前提下，本发明化合物的给药剂量更低，从而可以降低可能的毒性反应和安全性风险概率，有效增加化合物的成药性。