

氮杂环丁烷衍生物的硼酸酯

相关申请的引用

本申请要求于 2018 年 8 月 2 日向中华人民共和国国家知识产权局提交的第 201810872672.X 号中国专利申请的优先权和权益以及于 2018 年 8 月 28 日向中华人民共和国国家知识产权局提交的第 201810989128.3 号中国专利申请的优先权和权益，在此将其全部内容以援引的方式整体并入文本中。

技术领域

本申请涉及氮杂环丁烷衍生物的硼酸酯化合物、其制备方法、含有该化合物的药物组合物、以及其在治疗与多发性骨髓瘤相关的疾病中的应用。

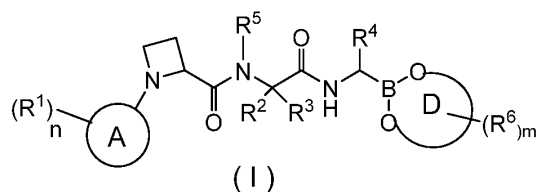
背景技术

多发性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM) 是浆细胞恶性增殖性疾病，其特征是骨髓中克隆型浆细胞异常增生，破坏造血功能，刺激骨骼发生溶骨性损害，在血清和/或尿液中检测到单克隆免疫球蛋白或其片段 (M 蛋白)，临床表现为骨痛、贫血、高钙血症、肾功能损害、感染以及出血等。硼替佐米是一种可逆性蛋白酶体抑制剂，其通过促进骨髓瘤细胞凋亡达到治疗多发性骨髓瘤的目的。但是，在长期的治疗过程中，已有部分的多发性骨髓瘤患者出现对硼替佐米的耐药性。因此，仍然需要新的、安全的、且稳定性较高的用于治疗多发性骨髓瘤的药物。

发明详述

本申请提供了氮杂环丁烷衍生物的硼酸酯，其为氮杂环丁烷衍生物的硼酸化合物的前药，相比硼酸化合物在稳定性方面具备优势。

一方面，本申请提供了式(I)化合物、或其药学上可接受的盐、其互变异构体、其立体异构体或其几何异构体，



其中，

环 A 选自苯基或 5-10 元杂芳基；

每一个 R^1 独立地选自卤素、CN、OH、NH₂、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 杂烷基，其中所述 C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 杂烷基任选地被一个或多个选自卤素、OH 或 NH₂ 的基团取代；

n 选自 0、1、2、3、4 或 5；

R^2 和 R^3 分别独立地选自 H 或 C₁₋₆ 烷基；

R^4 选自 C₁₋₆ 烷基；

R^5 选自 H 或 C₁₋₃ 烷基；

环 D 选自 5-10 元杂环基，其中所述 5-10 元杂环基至少被一个=O 取代；

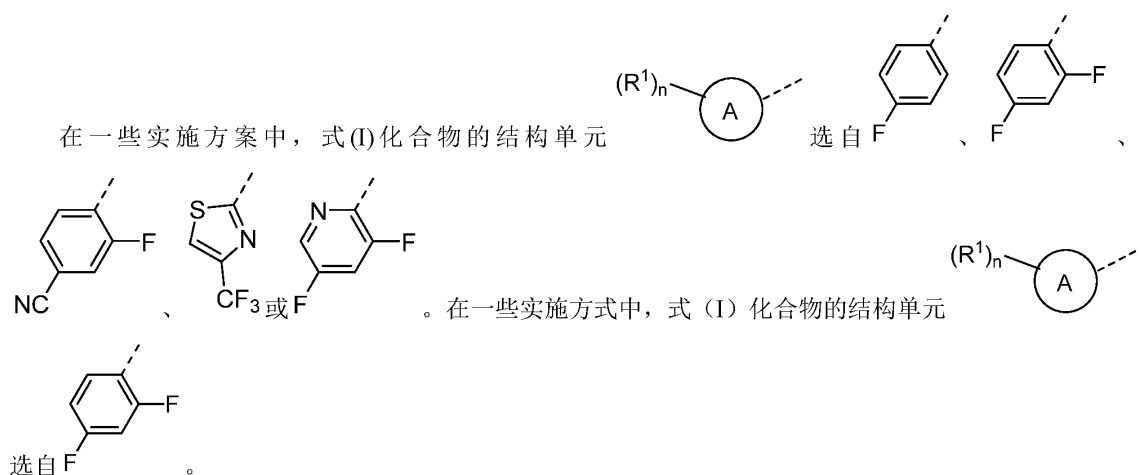
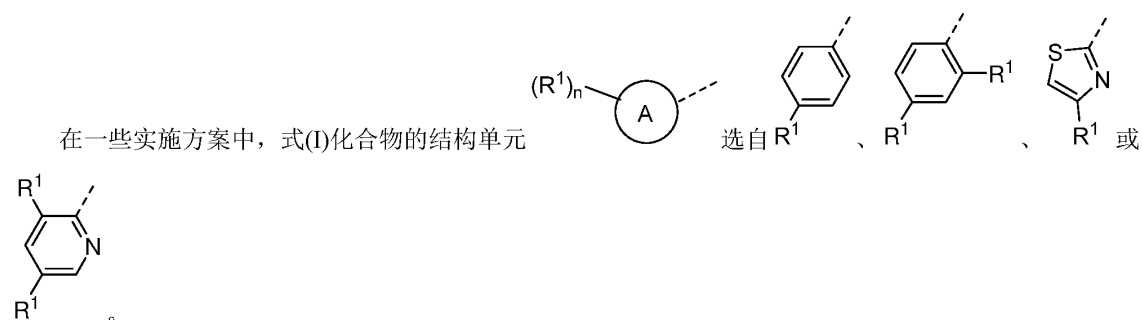
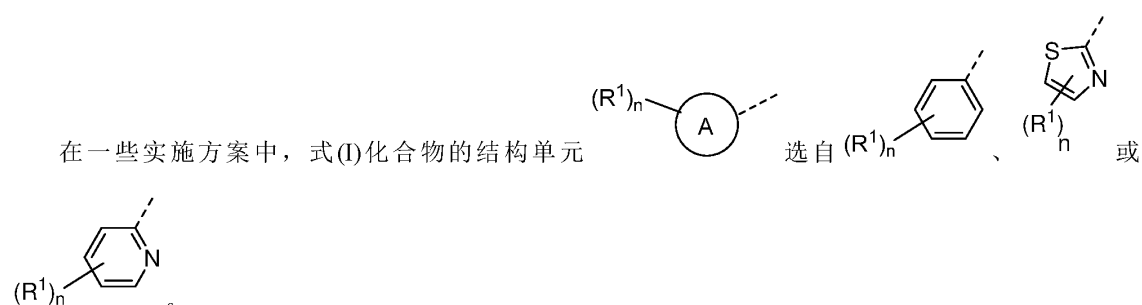
每一个 R^6 独立地选自卤素、OH、NH₂、COOH、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、C₁₋₆ 杂烷基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基，所述 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、C₁₋₆ 杂烷基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基任选地被一个或多个选自 COOH、卤素、OH、NH₂ 或 SH 的基团取代；

m 选自 0、1、2、3、4 或 5。

在一些实施方案中，环 A 选自苯基或 5-6 元杂芳基，所述 5-6 元杂芳基含有至少一个选自氮或硫的环原子。在一些实施方案中，环 A 选自苯基、吡啶基或噻唑基。在一些实施方案中，环 A 选自苯基。

在一些实施方案中，每一个 R^1 独立地选自卤素、CN、OH、 NH_2 、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基，其中所述 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基任选地被一个或多个选自卤素、OH 或 NH_2 的基团取代。在一些实施方案中，每一个 R^1 独立地选自卤素、CN、 C_{1-3} 烷基或被一个或多个卤素取代的 C_{1-3} 烷基。在一些实施方案中，每一个 R^1 独立地选自氟、氯、溴、碘、CN、 C_{1-3} 烷基或被 1、2 或 3 个氟取代的 C_{1-3} 烷基。在一些实施方案中，每一个 R^1 独立地选自氟、CN 或三氟甲基。在一些实施方案中，每一个 R^1 独立地选自氟。

在一些实施方案中，n 选自 0、1 或 2。在一些实施方案中，n 选自 1 或 2。在一些实施方案中，n 选自 2。

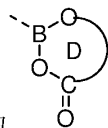


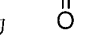
在一些实施方案中， R^2 和 R^3 分别独立地选自 H 或 C_{1-3} 烷基。在一些实施方案中， R^2 和 R^3 分别独立地选自 H。

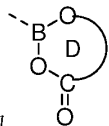
在一些实施方案中, R^4 选自 $C_{3,5}$ 烷基。在一些实施方案中, R^4 选自 C_4 烷基。在一些实施方案中, R^4 选自异丁基。

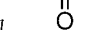
在一些实施方案中, R^5 选自 H 或甲基。在一些实施方案中, R^5 选自 H。

在一些实施方案中, 环 D 选自 5-10 元杂环基, 其中所述 5-10 元杂环基被一个=O 取代。在一些实施

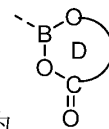


方案中, 环 D 选自 5-10 元杂环基, 其中环 D 为 。在一些实施方案中, 环 D 选自 5-10 元杂环基,

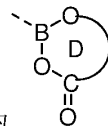


其中环 D 为 , 且所述 5-10 元杂环基的环原子中的杂原子只含有硼原子和氧原子。

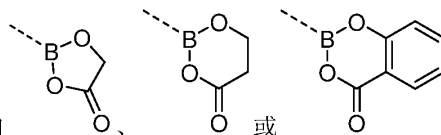
在一些实施方案中, 环 D 选自 5 元、6 元或 10 元杂环基, 其中所述 5 元、6 元或 10 元杂环基至少被一个=O 取代。在一些实施方案中, 环 D 选自 5 元、6 元或 10 元杂环基, 其中所述 5 元、6 元或 10 元杂环

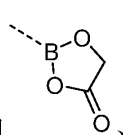
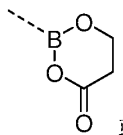
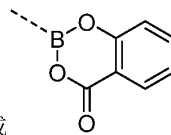


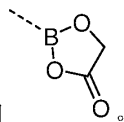
基被一个=O 取代。在一些实施方案中, 环 D 选自 5 元、6 元或 10 元杂环基, 其中环 D 为 。在



一些实施方案中, 环 D 选自 5 元、6 元或 10 元杂环基, 其中环 D 为 , 且所述 5 元、6 元或 10 元杂环基的环原子中的杂原子只含有硼原子和氧原子。



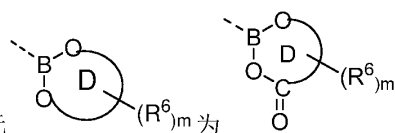
在一些实施方案中, 环 D 选自 、 或 。在一些实施方式中, 环 D



选自

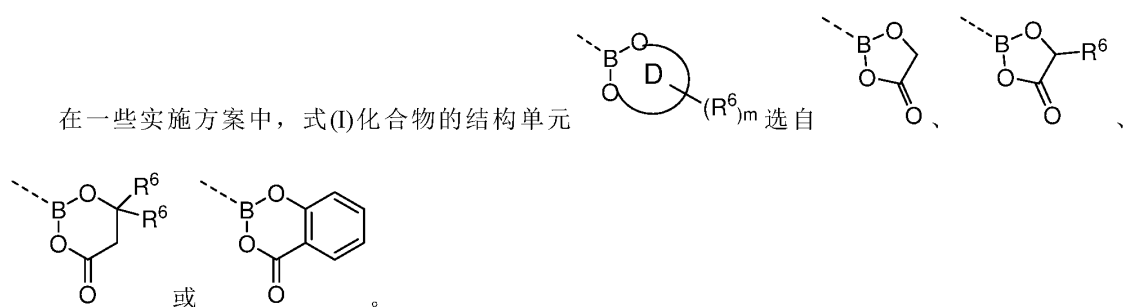
在一些实施方案中, m 选自 0、1、2 或 3。在一些实施方案中, m 选自 0、1 或 2。在一些实施方案中, m 选自 0 或 1。

在一些实施方案中, 每一个 R^6 独立地选自 OH、 NH_2 、COOH 或 C_{1-6} 烷基, 所述 C_{1-6} 烷基任选地被一个或多个选自 COOH、OH 或 NH_2 的基团取代。在一些实施方案中, 每一个 R^6 独立地选自任选被一个或多个 COOH 取代的 C_{1-4} 烷基。在一些实施方案中, 每一个 R^6 独立地选自甲基、叔丁基或羧基甲基。在一些实施方式中, 每一个 R^6 选自羧基甲基。

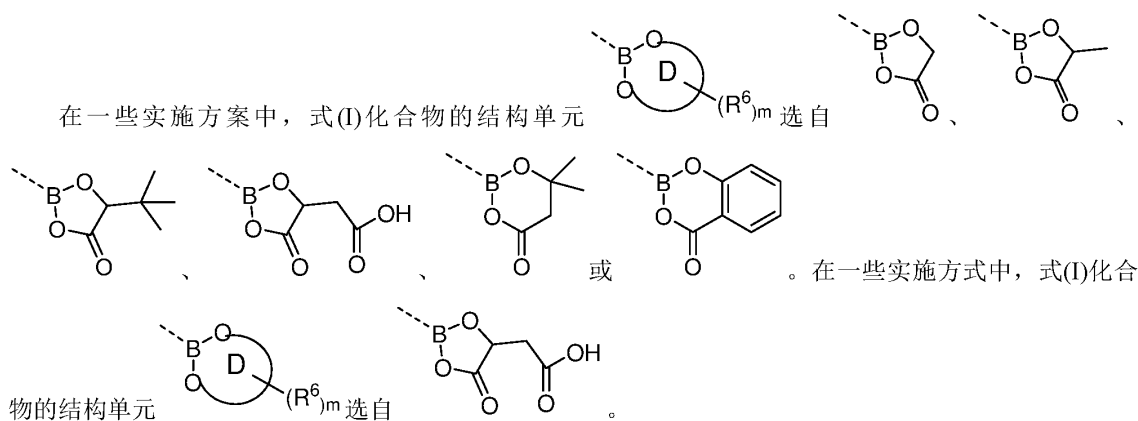


在一些实施方案中, 式(I)化合物的结构单元  为 。

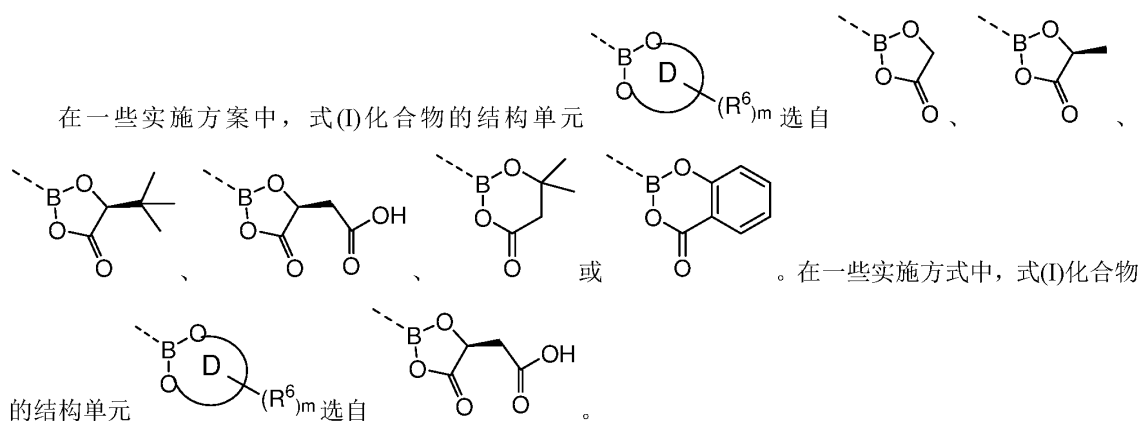
在一些实施方案中, 式(I)化合物的结构单元



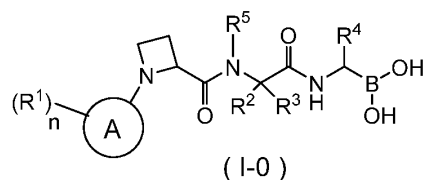
在一些实施方案中, 式(I)化合物的结构单元



在一些实施方案中, 式(I)化合物的结构单元

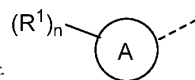


在一些实施方案中, 本申请的式(I)化合物是式(I-0)化合物的前药,



其中, 环 A、n、R¹、R²、R³、R⁴ 和 R⁵ 如上述式 (I) 化合物中所定义。

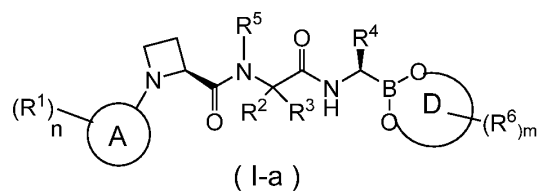
在一些实施方式中, 式(I-0)化合物的结构单元



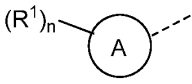
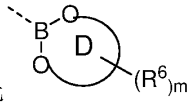
如上述式 (I) 化合物中所定义。

另一方面, 本申请还提供了式(I-a)化合物、或其药学上可接受的盐、其互变异构体、其立体异构体或

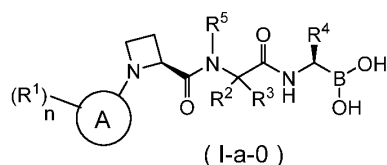
其几何异构体，



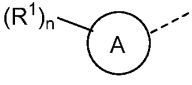
其中，环 A、环 D、n、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶ 和 m 如上述式 (I) 化合物中所定义。

在一些实施方案中，式(I-a)化合物的结构单元  或结构单元  如上述式 (I) 化合物中所定义。

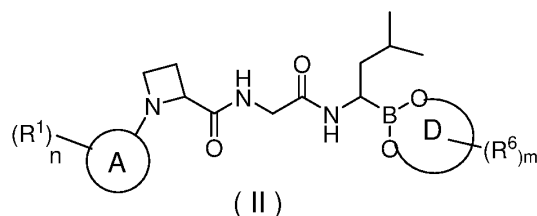
在一些实施方案中，本申请的式(I-a)化合物是式(I-a-0)化合物的前药，



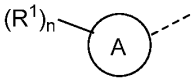
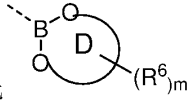
其中，环 A、n、R¹、R²、R³、R⁴ 和 R⁵ 如上述式 (I) 化合物中所定义。

在一些实施方式中，式(I-a-0)化合物的结构单元  如上述式 (I) 化合物中所定义。

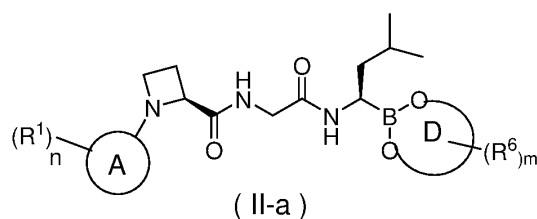
另一方面，本申请还提供了式(II)化合物、或其药学上可接受的盐、其互变异构体、其立体异构体或其几何异构体，



其中，环 A、环 D、n、R¹、R⁶ 和 m 如上述式 (I) 化合物中所定义。

在一些实施方案中，式(II)化合物的结构单元  或结构单元  如上述式 (I) 化合物中所定义。

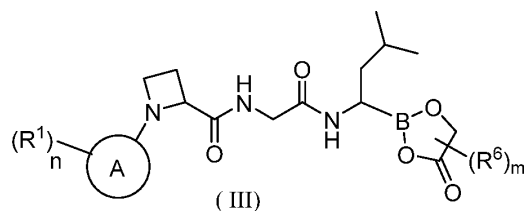
另一方面，本申请还提供了式(II-a)化合物、或其药学上可接受的盐、其互变异构体、其立体异构体或其几何异构体，



其中, 环 A、环 D、 n 、 R^1 、 R^6 和 m 如上述式 (II) 化合物中所定义。

在一些实施方案中, 式(II-a)化合物的结构单元 或结构单元 如上述式 (II) 化合物中所定义。

另一方面, 本申请还提供了式(III)化合物、或其药学上可接受的盐、其互变异构体、其立体异构体或其几何异构体,

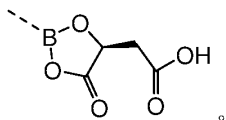


其中, 环 A、 n 、 R^6 、 m 和 R^1 如上述式 (I) 化合物中所定义。

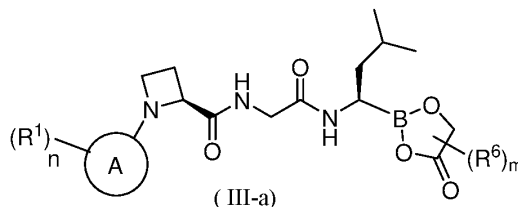
在一些实施方案中, 式(III)化合物的结构单元 如上述式 (I) 化合物中所定义。

在一些实施方案中, 式(III)化合物的结构单元 选自 、
 或 。在一些实施方式中, 式(III)化合物的结构单元 选自 。

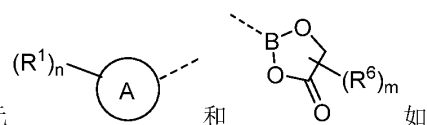
在一些实施方案中, 式(III)化合物的结构单元 选自 、
 或 。在一些实施方式中, 式(III)化合物的结构单元 选自 。



另一方面, 本申请还提供了式(III-a)化合物、或其药学上可接受的盐、其互变异构体、其立体异构体或其几何异构体,

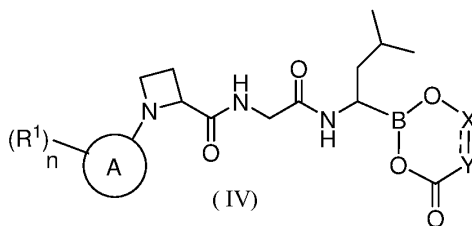


其中, 环 A、n、R¹、R⁶ 和 m, 以及式(III-a)化合物的结构单元



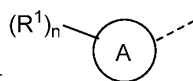
上述式 (III) 化合物中所定义。

另一方面, 本申请还提供了式(IV)化合物、或其药学上可接受的盐、其互变异构体、其立体异构体或其几何异构体,



其中, 环 A、n、R¹ 如上述式 (I) 化合物中所定义;

X 选自-C(Rᵃ)₂-, 并且 Y 选自-C(Rᵇ)₂-; 或者 X 选自=C(Rᶜ)-, 并且 Y 选自=C(Rᵈ)-; 其中 Rᵃ、Rᵇ、Rᶜ 或 Rᵈ 各自独立地选自氢或 C₁₋₆ 烷基, 所述 C₁₋₆ 烷基任选地被一个或多个-COOH 取代; 或者 Rᵃ 与 Rᵇ 相互连接形成 3-6 元环; 或者 Rᶜ 与 Rᵈ 相互连接形成 3-6 元环。



在一些实施方案中, 式(IV)化合物的结构单元

如上述式 (I) 化合物中所定义。

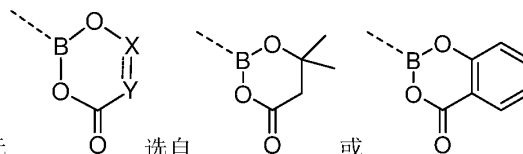
在一些实施方案中, 在式(IV)化合物中, Rᵃ、Rᵇ、Rᶜ 或 Rᵈ 各自独立地选自氢或 C₁₋₆ 烷基, 所述 C₁₋₆ 烷基任选地被一个或多个-COOH 取代; 或者 Rᶜ 与 Rᵈ 相互连接形成 3-6 元环。

在一些实施方案中, 在式(IV)化合物中, Rᵃ、Rᵇ、Rᶜ 或 Rᵈ 各自独立地选自氢或 C₁₋₆ 烷基; 或者 Rᵃ 与 Rᵇ 相互连接形成 3-6 元环; 或者 Rᶜ 与 Rᵈ 相互连接形成 3-6 元环。

在一些实施方案中, 在式(IV)化合物中, Rᵃ、Rᵇ 各自独立地选自氢或 C₁₋₆ 烷基; 或者 Rᶜ 与 Rᵈ 相互连接形成 5-6 元环。

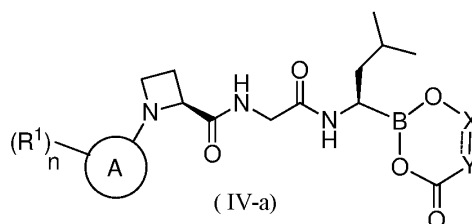
在一些实施方案中, 在式(IV)化合物中, Rᵃ、Rᵇ 各自独立地选自氢或 C₁₋₃ 烷基; 或者 Rᶜ 与 Rᵈ 相互连接形成苯基。

在一些实施方案中，在式(IV)化合物中， R^a 选自甲基， R^b 选自氢；或者 R^c 与 R^d 相互连接形成苯基。

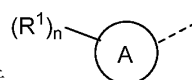


在一些实施方式中，式(IV)化合物中的结构单元 选自 或 。

另一方面，本申请还提供了式(IV-a)化合物、或其药学上可接受的盐、其互变异构体、其立体异构体或其几何异构体，

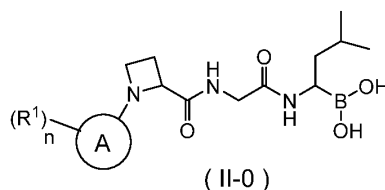


其中，环 A、n、 R^1 、X、Y 如上述式 (IV) 化合物中所定义。

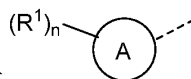


在一些实施方案中，式(IV-a)化合物的结构单元 如上述式 (I) 化合物中所定义。

在一些实施方案中，本申请的式(II)化合物、式(III)化合物或式(IV)化合物是式(II-0)化合物的前药，

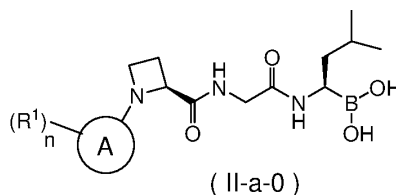


其中，环 A、n 和 R^1 如上述式 (I) 化合物中所定义。

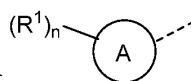


在一些实施方式中，式(II-0)化合物的结构单元 如上述式 (I) 化合物中所定义。

在一些实施方案中，本申请的式(II-a)化合物、式(III-a)化合物或式(IV-a)化合物是式(II-a-0)化合物的前药，

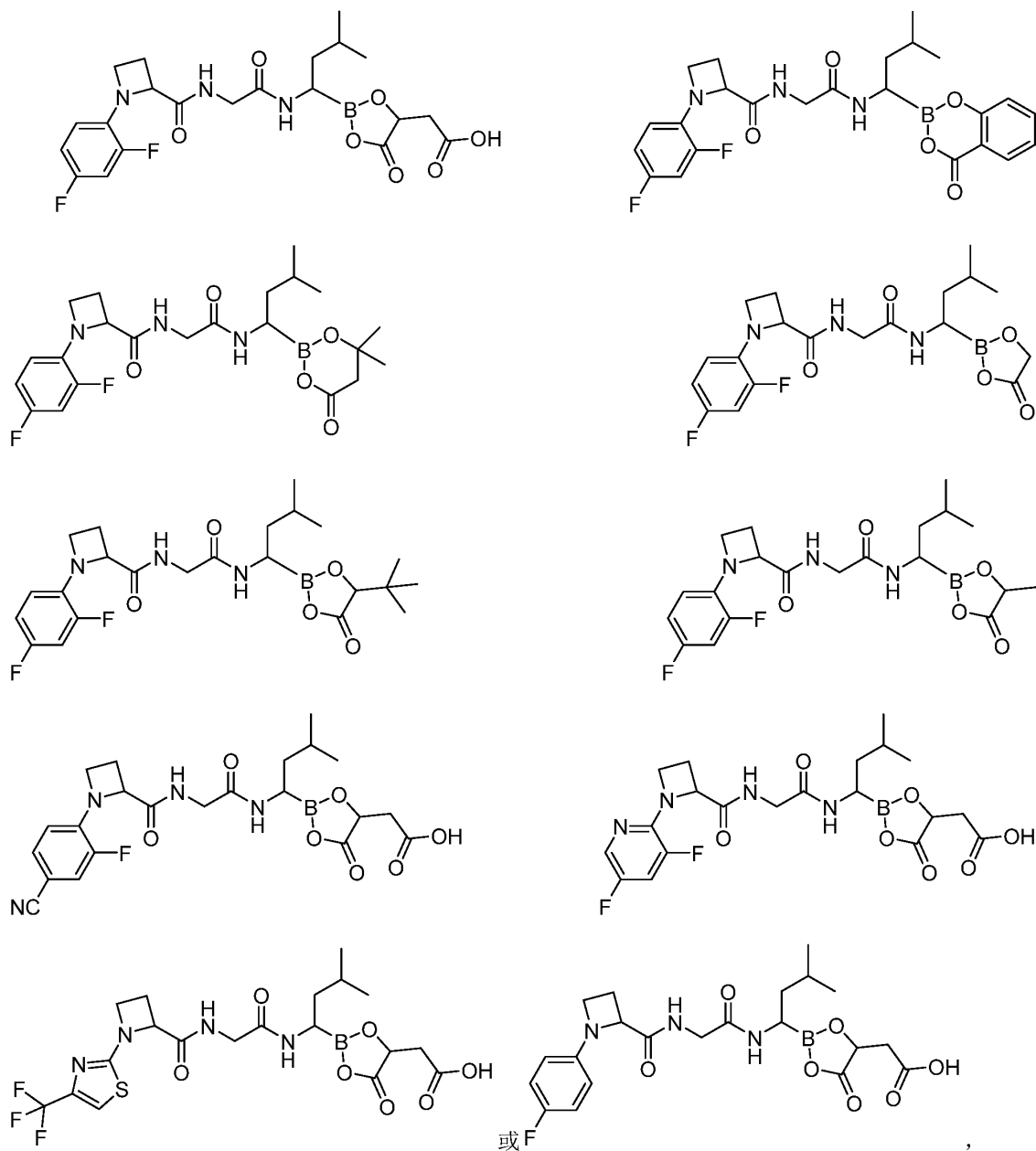


其中，环 A、n 和 R^1 如上述式 (I) 化合物中所定义。



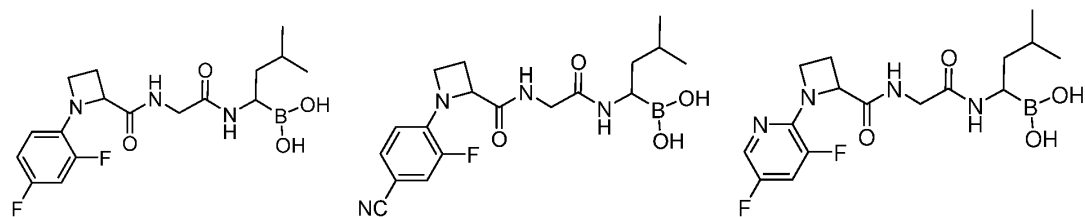
在一些实施方式中，式(II-a-0)化合物的结构单元 如上述式 (I) 化合物中所定义。

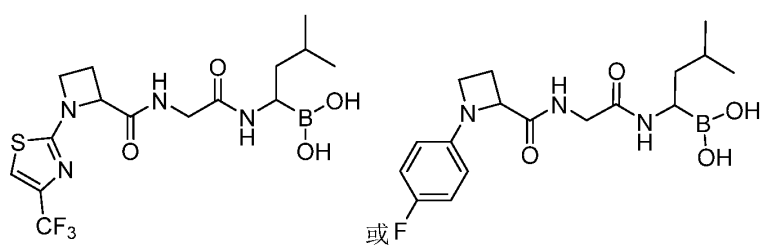
另一方面，本申请还提供了选自以下结构式的化合物：



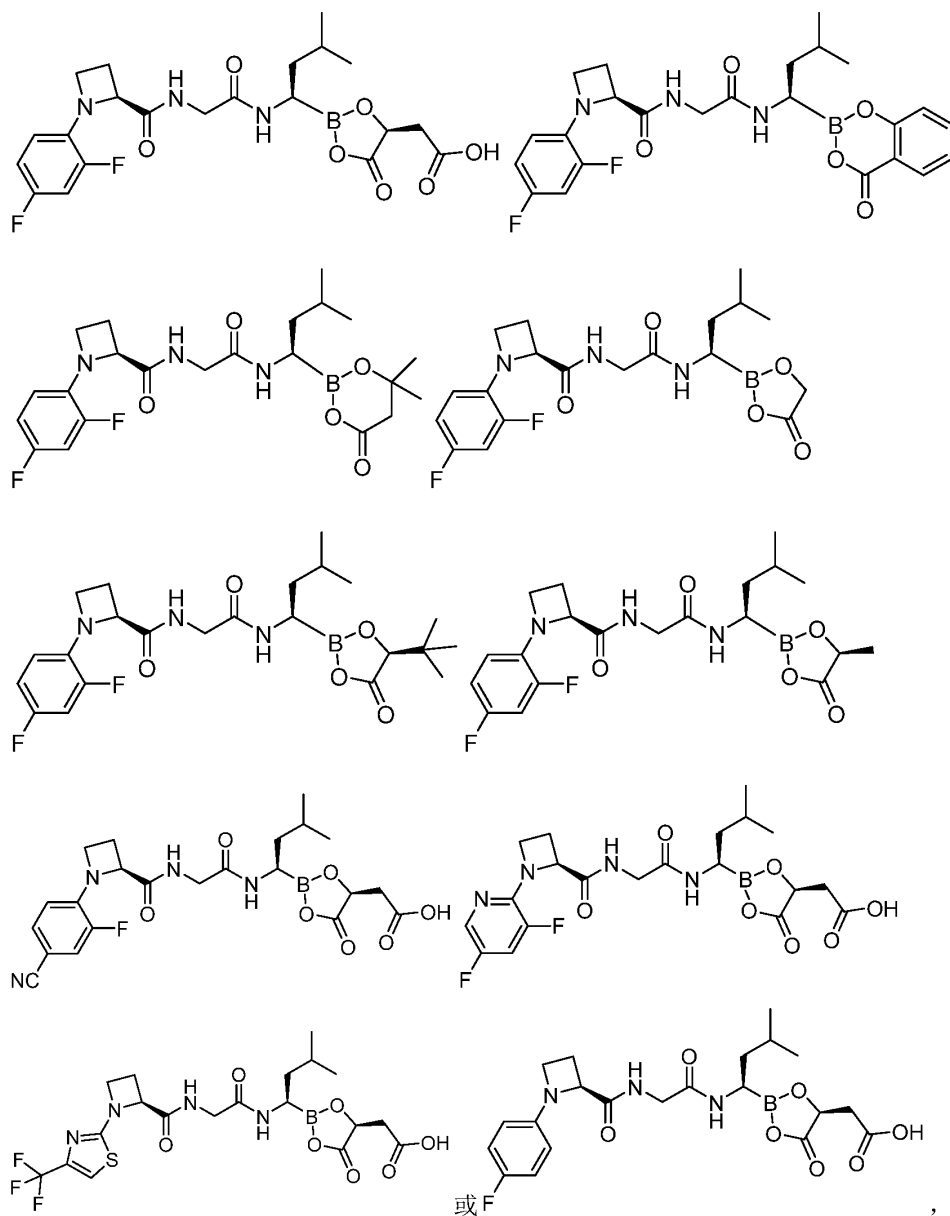
或其药学上可接受的盐、其互变异构体、其立体异构体或其几何异构体。

在一些实施方案中，本申请的上述化合物分别是以下化合物的前药，



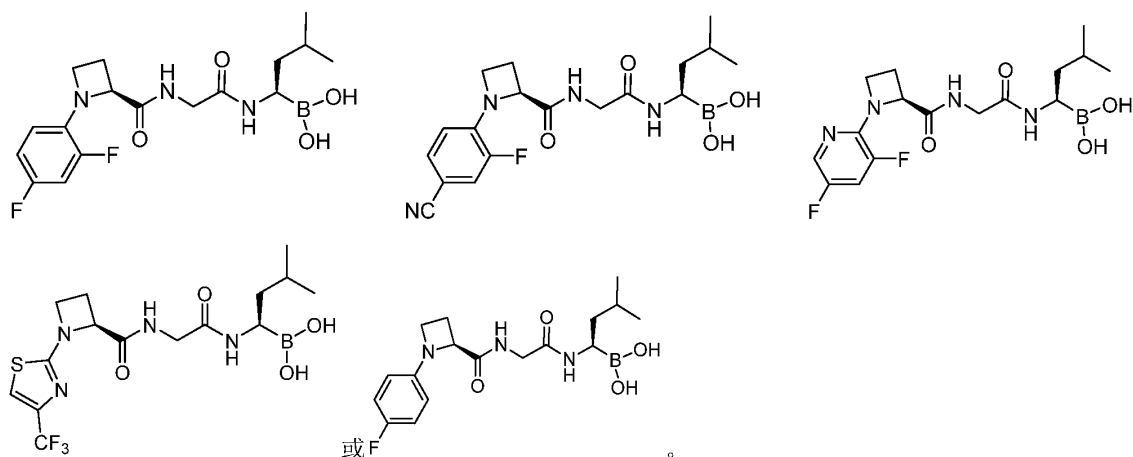


另一方面，本申请还提供了选自以下结构式的化合物：

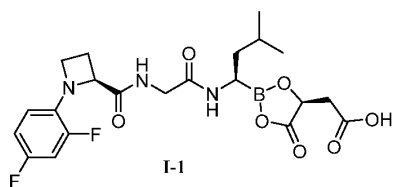


或其药学上可接受的盐、其互变异构体或其几何异构体。

在一些实施方案中，本申请的上述化合物分别是以下化合物的前药：



另一方面，本申请还提供了化合物 **I-1**：



或其药学上可接受的盐、其互变异构体或其几何异构体。

另一方面，本申请还提供了药物组合物，所述药物组合物包含式(I)化合物、或其药学上可接受的盐、其互变异构体、其立体异构体或其几何异构体。在一些实施方案中，本申请的药物组合物还包括药学上可接受的辅料、载体或稀释剂中的一种或多种。

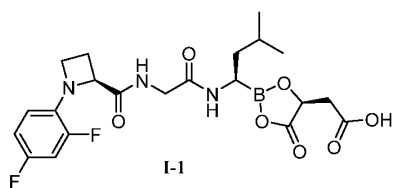
另一方面，本申请还提供了治疗哺乳动物的多发性骨髓瘤的方法，所述方法包括：对需要该治疗的哺乳动物、优选人，给予治疗有效量的式(I)化合物、或其药学上可接受的盐、其互变异构体、其立体异构体或其几何异构体，或其药物组合物。

另一方面，本申请还提供了式(I)化合物、或其药学上可接受的盐、其互变异构体、其立体异构体或其几何异构体，或其药物组合物在制备用于预防或治疗多发性骨髓瘤的药物中的用途。

另一方面，本申请还提供了式(I)化合物、或其药学上可接受的盐、其互变异构体、其立体异构体或其几何异构体，或其药物组合物在预防或治疗多发性骨髓瘤中的用途。

另一方面，本申请还提供了用于预防或治疗多发性骨髓瘤的式(I)化合物、或其药学上可接受的盐、其互变异构体、其立体异构体或其几何异构体，或其药物组合物。

另一方面，本申请提供了化合物 **I-1** 的结晶，其在药代动力学、生物利用度、吸湿性、稳定性、溶解性、纯度、易制备等至少一方面具有优异的性质，



本申请提供了化合物 **I-1** 的 Form I 结晶，其特征在于，在使用 Cu K α 射线的 X-射线粉末衍射 (XRPD)

图谱中，所述化合物 **I-1** 的 Form I 结晶以 2θ 角度表示在约 6.00、11.98、17.88、20.88、21.48 度处有衍射峰。在一些实施方案中，所述化合物 **I-1** 的 Form I 结晶以 2θ 角度表示在约 6.00、8.90、11.98、17.88、20.88、21.48、24.60、25.44 度处有衍射峰。在一些实施方案中，所述化合物 **I-1** 的 Form I 结晶以 2θ 角度表示在约 6.00、8.90、11.98、13.70、16.50、17.88、20.88、21.48、24.60、25.44 度处有衍射峰。在一些实施方案中，所述化合物 **I-1** 的 Form I 结晶以 2θ 角度表示在约 6.00、8.90、11.98、12.80、13.70、16.50、17.88、20.88、21.48、24.60、25.44、27.66、28.94、30.25 度处有衍射峰。

进一步地，本申请的化合物 **I-1** 的 Form I 结晶使用 Cu Kα 射线的 X-射线粉末衍射图谱中，衍射峰的峰位置及相对强度由下表 1 表示：

表 1 化合物 **I-1** 的 Form I 结晶的 X 射线粉末衍射图谱的衍射峰的峰位置及相对强度

编号	2θ (度)	相对强度 (I/I ₀)	编号	2θ (度)	相对强度 (I/I ₀)
1	6.00	100.0	8	20.88	31.8
2	8.90	14.7	9	21.48	37.1
3	11.98	25.9	10	24.60	9.9
4	12.80	4.3	11	25.44	13.9
5	13.70	9.4	12	27.66	4.1
6	16.50	9.7	13	28.94	3.6
7	17.88	75.3	14	30.25	5.4

。

在一个具体实施方案中，本申请提供的化合物 **I-1** 的 Form I 结晶的 XRPD 图谱如图 1 所示。

在一个具体实施方案中，本申请提供了化合物 **I-1** 的 Form I 结晶，所述结晶的特征在于：单斜晶系；空间群为 P 21；晶胞参数：a = 24.4220(5) Å，b = 8.4507(2) Å，c = 24.4590(5) Å，α=90 度，β= 107.683(1) 度，γ=90 度；Z=8。

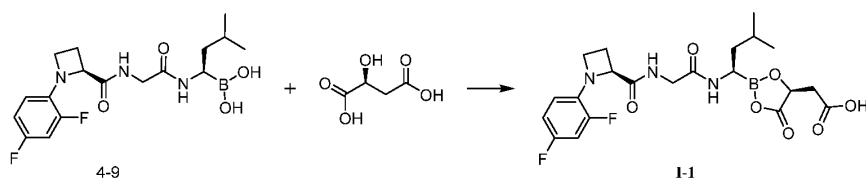
本申请中，X-射线粉末衍射光谱测定的仪器型号为 Bruker D8 Advance 射线衍射仪，条件及方法：光管：Cu, Kα, (λ=1.54056Å)，40kv 40mA；狭缝：0.60 mm/10.50 mm/7.10 mm，扫描范围：3-40°或 4-40°，time[s]：0.12，步长：0.02°。

对于任何给定的结晶形式而言，由于例如结晶形态等因素引起的优选取向，衍射峰的相对强度可以改变，这在结晶学领域中是公知的。存在优选取向影响的地方，峰强度是可变化的，但是晶型的衍射峰位置是无法改变的。此外，对于任何给定的晶型而言，峰的位置可能存在轻微误差，这在结晶学领域中也是公知的。例如，由于分析样品时温度的变化、样品的移动、或仪器的标定等，峰的位置可以移动，2θ 值的测量误差有时约为±0.2 度，因此，本领域技术人员公知在确定每种结晶结构时，应该将此误差考虑在内。

另一方面，本申请提供化合物 **I-1** 的 Form I 结晶的制备方法，所述方法包括将化合物 **I-1** 从溶剂中析出的步骤，其中所述溶剂选自醋酸异丙酯、甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇、乙腈、丙酮、乙酸乙酯、甲基叔丁基醚、正庚烷或 2-甲基四氢呋喃中的一种或多种。

在一些实施方案中，所述溶剂选自醋酸异丙酯。

在一些实施方案中，本申请提供化合物 **I-1** 的 Form I 结晶的制备方法，所述方法包括如下步骤：



1) 将 L-苹果酸与化合物 **4-9** 在醋酸异丙酯中反应，得到化合物 **I-1**；

2) 析出固体。

在一些实施方案中，其中步骤 1) 为：将 L-苹果酸溶于醋酸异丙酯中，将化合物 **4-9** 溶于醋酸异丙酯中，将上述两溶液混合。

在一些实施方式中，步骤 2) 之后还包括将步骤 2) 析出的固体进行分离。在一些具体的实施方式中，在将步骤 2) 析出的固体进行分离之后，还包括将分离的固体进行干燥。

又一方面，本申请提供了包含所述化合物 **I-1** 的结晶的结晶组合物，其中，所述化合物 **I-1** 的结晶占结晶组合物重量的 50% 以上、较好为 80% 以上、更好是 90% 以上、最好是 95% 以上，其中所述化合物 **I-1** 的结晶为化合物 **I-1** 的 Form I 结晶。

再一方面，本申请提供了药物组合物，该药物组合物中包含治疗有效量的本申请所述化合物 **I-1** 的结晶、或其结晶组合物，其中所述的化合物 **I-1** 的结晶为化合物 **I-1** 的 Form I 结晶。本申请的药物组合物中可含有或不含有药学上可接受的辅料。此外，本申请的药物组合物可进一步包括一种或多种其他治疗剂。

另一方面，本申请还提供了治疗哺乳动物的多发性骨髓瘤的方法，所述方法包括：对需要该治疗的哺乳动物、优选人，给予治疗有效量化合物 **I-1** 的结晶、或其结晶组合物、或其药物组合物，其中所述化合物 **I-1** 的结晶为化合物 **I-1** 的 Form I 结晶。

另一方面，本申请还提供了化合物 **I-1** 的结晶、或其结晶组合物、或其药物组合物在制备用于预防或治疗多发性骨髓瘤的药物中的用途，其中所述化合物 **I-1** 的结晶为化合物 **I-1** 的 Form I 结晶。

另一方面，本申请还提供了化合物 **I-1** 的结晶、或其结晶组合物、或其药物组合物在预防或治疗多发性骨髓瘤中的用途，其中所述化合物 **I-1** 的结晶为化合物 **I-1** 的 Form I 结晶。

另一方面，本申请还提供了用于预防或治疗多发性骨髓瘤的化合物 **I-1** 的结晶、或其结晶组合物、或其药物组合物，其中所述化合物 **I-1** 的结晶为化合物 **I-1** 的 Form I 结晶。

定义

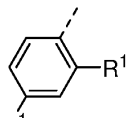
除非另有说明，本申请中所用的下列术语具有下列含义。一个特定的术语在没有特别定义的情况下不应该被认为是不确定的或不清楚的，而应该按照本领域普通的含义去理解。当本文中出現商品名时，意在指代其对应的商品或其活性成分。

本申请中的结构单元或者基团中的虚线(----)表示共价键。

术语“被取代”是指特定原子上的任意一个或多个氢原子被取代基取代，只要特定原子的价态是正常的并且取代后的化合物是稳定的。当取代基为氧代（即=O）时，意味着两个氢原子被取代，氧代不会发生在芳香基上。

术语“任选”或“任选地”是指随后描述的事件或情况可以发生或不发生，该描述包括发生所述事件或情况以及不发生所述事件或情况。例如，乙基“任选”被卤素取代，指乙基可以是未被取代的（-CH₂CH₃）、单取代的（如-CH₂CH₂F）、多取代的（如-CHFCH₂F、-CH₂CHF₂ 等）或完全被取代的（-CF₂CF₃）。本领域技术人员可理解，对于包含一个或多个取代基的任何基团，不会引入任何在空间上不可能存在和/或不能合成的取代或取代模式。

当任何变量(例如 R^1) 在化合物的组成或结构中出现一次以上时, 其在每一种情况下的定义都是各自独立的。例如, 如果一个基团被 0-2 个 R^1 所取代, 则所述基团可以任选地至多被两个 R^1 取代, 并且每种



情况下的 R^1 都有各自独立的选项。再如, 结构单元 R^1 中的每一个 R^1 都是各自独立的, 它们可以相同也可以不同。此外, 取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

本申请中的 C_{m-n} , 是指该部分具有给定范围 $m-n$ 中的整数个碳原子。例如, “ C_{1-6} ”是指该基团可具有 1 个碳原子、2 个碳原子、3 个碳原子、4 个碳原子、5 个碳原子或 6 个碳原子。

术语“卤”或“卤素”是指氟、氯、溴和碘。

术语“氨基”指 $-NH_2$ 基团。

术语“烷基”是指通式为 $-C_nH_{2n+1}$ 的烃基。该烷基可以是直链或支链的。例如, 术语“ C_{1-6} 烷基”指含有 1 至 6 个碳原子的烷基(例如甲基、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、己基、2-甲基戊基等)。

术语“杂环”、“杂环基”、“杂环基团”可互换使用且是指稳定的 3 元至 7 元单环或稠合 7 元至 10 元或桥接 6 元至 10 元双环杂环部分, 其为饱和或部分不饱和的, 且除碳原子外还具有一个或多个杂原子。其中, 所述杂原子可选自 N、S、O 中的一种或多种。杂环可在产生稳定结构的任何杂原子或碳原子处与其侧基连接, 且环原子中的任一者可任选地被取代。所述饱和或部分不饱和杂环基的实例包括但不限于: 四氢呋喃基、四氢噻吩基、吡咯烷基、吡咯烷酮基、哌啶基、吡咯啉基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、十氢喹啉基、噁唑烷基、哌嗪基、二噁烷基、二氧戊环基、二氮杂卓基、氧氮杂卓基、硫氮杂卓基、吗啉基及奎宁环基。

术语“环烷基”指完全饱和的并且可以以呈单环、桥环或螺环存在的碳环。除非另有指示, 该碳环通常为 3 至 10 元环。环烷基的非限制性实例包括但不限于: 环丙基、环丁基、环戊基、环己基、降冰片基(双环[2.2.1]庚基)、双环[2.2.2]辛基、金刚烷基等。

术语“芳基”是指具有共轭的 π 电子体系的全碳单环或稠合多环的芳香环基团。例如, 芳基可以具有 6-20 个碳原子, 6-14 个碳原子或 6-12 个碳原子。芳基的非限制性实例包括但不限于: 苯基、萘基、蒽基和 1,2,3,4-四氢化萘等。

术语“杂芳基”是指单环或稠合多环体系, 其中含有至少一个选自 N、O、S 的环原子, 其余环原子为 C, 并且具有至少一个芳香环。优选的杂芳基具有单个 4 至 8 元环、尤其是 5 至 8 元环, 或包含 6 至 14 个、尤其是 6 至 10 个环原子的多个稠合环。杂芳基的非限制性实例包括但不限于: 吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噁唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、四唑基、三唑基、三嗪基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基、异吲哚基等。

术语“杂烷基”是直链或者支链烷基, 其在链中优选具有 1 至 14 个碳、更优选 1 至 10 个碳, 进一步更优选为 1 至 6 个碳, 最优选为 1 至 3 个碳, 其中一个或多个碳被选自 S、O 和 N 的杂原子取代。示例性杂烷基包括烷基醚、仲烷基胺和叔烷基胺、烷基酰胺、烷基硫醚(alkyl sulfide)等, 例如烷氧基、烷硫基、烷氨基; 除非另有规定, C_{1-6} 杂烷基包括 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 和 C_6 的杂烷基, 例如 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷氨基。

术语“烷氧基”指 $-O$ -烷基。

术语“治疗”意为将本申请所述化合物或制剂进行给药以预防、改善或消除疾病或与所述疾病相关的一个或多个症状，且包括：

(i) 预防疾病或疾病状态在哺乳动物中出现，特别是当这类哺乳动物易患有该疾病状态但尚未被诊断为已患有该疾病状态时；

(ii) 抑制疾病或疾病状态，即遏制其发展；

(iii) 缓解疾病或疾病状态，即使该疾病或疾病状态消退。

术语“治疗有效量”意指(i) 治疗或预防特定疾病、病况或障碍，(ii) 减轻、改善或消除特定疾病、病况或障碍的一种或多种症状，或(iii) 预防或延迟本文中所述的特定疾病、病况或障碍的一种或多种症状发作的本申请化合物的用量。构成“治疗有效量”的本申请化合物的量取决于该化合物、疾病状态及其严重性、给药方式以及待被治疗的哺乳动物的年龄而改变，但可例行性地由本领域技术人员根据其自身的知识及本公开内容而确定。

术语“药学上可接受的”，是针对那些化合物、材料、组合物和/或剂型而言，它们在可靠的医学判断的范围之内，适用于与人类和动物的组织接触使用，而没有过多的毒性、刺激性、过敏反应或其它问题或并发症，与合理的利益/风险比相称。

作为药学上可接受的盐，例如，可以提及金属盐、铵盐、与有机碱形成的盐、与无机酸形成的盐、与有机酸形成的盐、与碱性或者酸性氨基酸形成的盐等。

术语“药物组合物”是指一种或多种本申请的化合物或其盐与药学上可接受的辅料组成的混合物。药物组合物的目的是有利于对有机体给予本申请的化合物。

术语“药学上可接受的辅料”是指对有机体无明显刺激作用，而且不会损害该活性化合物的生物活性及性能的那些辅料。合适的辅料是本领域技术人员熟知的，例如碳水化合物、蜡、水溶性和/或水可膨胀的聚合物、亲水性或疏水性材料、明胶、油、溶剂、水等。

在本申请中，词语“包括(comprise)”或“包含(comprise)”及其英文变体例如 comprises 或 comprising 应理解为开放的、非排他性的意义，即“包括但不限于”。

本申请的化合物和中间体还可以以不同的互变异构体形式存在，并且所有这样的形式包含于本申请的范围内。术语“互变异构体”或“互变异构体形式”是指可经由低能垒互变的不同能量的结构异构体。例如，质子互变异构体（也称为质子转移互变异构体）包括经由质子迁移的互变，如酮-烯醇及亚胺-烯胺异构化。质子互变异构体的具体实例是咪唑部分，其中质子可在两个环氮间迁移。互变异构体包括通过一些成键电子的重组的互变。

除非另有说明，用楔形键和虚线键()表示立体中心的绝对构型。当本申请的化合物含有烯属双键或其它几何不对称中心时，除非另有规定，它们包括 *E* 和 *Z* 几何异构体。同样地，所有的互变异构形式均包括在本申请的范围之内。

本申请的化合物可以存在特定的几何异构体或立体异构体形式。本申请设想所有的这类化合物，包括互变异构体、顺式异构体和反式异构体、(-)-和(+)-对映体、(*R*)-和(*S*)-对映体、非对映异构体、(*D*)-异构体、(*L*)-异构体，及其外消旋混合物和其他混合物，例如对映异构体或非对映体富集的混合物，所有这些都属于本申请的范围之内。烷基等取代基中可以存在另外的不对称碳原子。所有这些异构体以及它们的混合物均包括在本申请的范围之内。

本申请还包括与本文中记载的那些相同的，但一个或多个原子被原子量或质量数不同于自然中通常发

现的原子量或质量数的原子置换的同位素标记的本申请化合物。可结合到本申请化合物的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、碘和氯的同位素，诸如分别为 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{123}I 、 ^{125}I 和 ^{36}Cl 等。

某些同位素标记的本申请化合物（例如用 ^3H 及 ^{14}C 标记的那些）可用于化合物和/或底物组织分布的分析中。氚化（即 ^3H ）和碳-14（即 ^{14}C ）同位素由于易于制备和可检测性是尤其优选的。正电子发射同位素，诸如 ^{15}O 、 ^{13}N 、 ^{11}C 和 ^{18}F 可用于正电子发射断层扫描(PET)研究以测定底物占有率。通常可以通过与公开于下文的方案和/或实施例中的那些类似的下列程序，通过同位素标记试剂取代未经同位素标记的试剂来制备同位素标记的本申请化合物。

此外，用较重同位素（诸如氘（即 ^2H ））取代可以提供某些由更高的代谢稳定性产生的治疗优点（例如增加的体内半衰期或降低的剂量需求），并且因此在某些情形下可能是优选的，其中氘取代可以是部分或完全的，部分氘取代是指至少一个氢被至少一个氘取代。

本申请化合物可以是不对称的，例如，具有一个或多个立体异构体。除非另有说明，所有立体异构体都包括在本申请中，如对映异构体和非对映异构体。本申请的含有不对称碳原子的化合物可以以光学活性纯的形式或外消旋形式被分离出来。光学活性纯的形式可以从外消旋混合物拆分，或通过使用手性原料或手性试剂合成。

本申请的药物组合物可通过将本申请的化合物与适宜的药学上可接受的辅料组合而制备，例如可配制成固态、半固态、液态或气态制剂，如片剂、丸剂、胶囊剂、粉剂、颗粒剂、膏剂、乳剂、悬浮剂、栓剂、注射剂、吸入剂、凝胶剂、微球及气溶胶等。

给予本申请化合物或其药学上可接受的盐或其药物组合物的典型途径包括但不限于：口服、直肠、局部、吸入、肠胃外、舌下、阴道内、鼻内、眼内、腹膜内、肌内、皮下、静脉内给药等。

本申请的药物组合物可以采用本领域众所周知的方法制造，如常规的混合法、溶解法、制粒法、制糖衣药丸法、磨细法、乳化法、冷冻干燥法等。

在一些实施方案中，药物组合物是口服形式。对于口服给药，可以通过将活性化合物与本领域熟知的药学上可接受的辅料混合，来配制该药物组合物。这些辅料能使本申请的化合物被配制成片剂、丸剂、锭剂、糖衣剂、胶囊剂、液体、凝胶剂、浆剂、悬浮剂等，用于对患者的口服给药。

可以通过常规的混合、填充或压片方法来制备固体口服药物组合物。例如，可通过下述方法获得：将所述的活性化合物与固体辅料混合，任选地碾磨所得的混合物，如果需要则加入其它合适的辅料，然后将该混合物加工成颗粒，得到片剂或糖衣剂的核心。适合的辅料包括但不限于：粘合剂、稀释剂、崩解剂、润滑剂、助流剂、甜味剂或矫味剂等。

药物组合物还可适用于肠胃外给药，如合适的单位剂型的无菌溶液剂、混悬剂或冻干产品等。

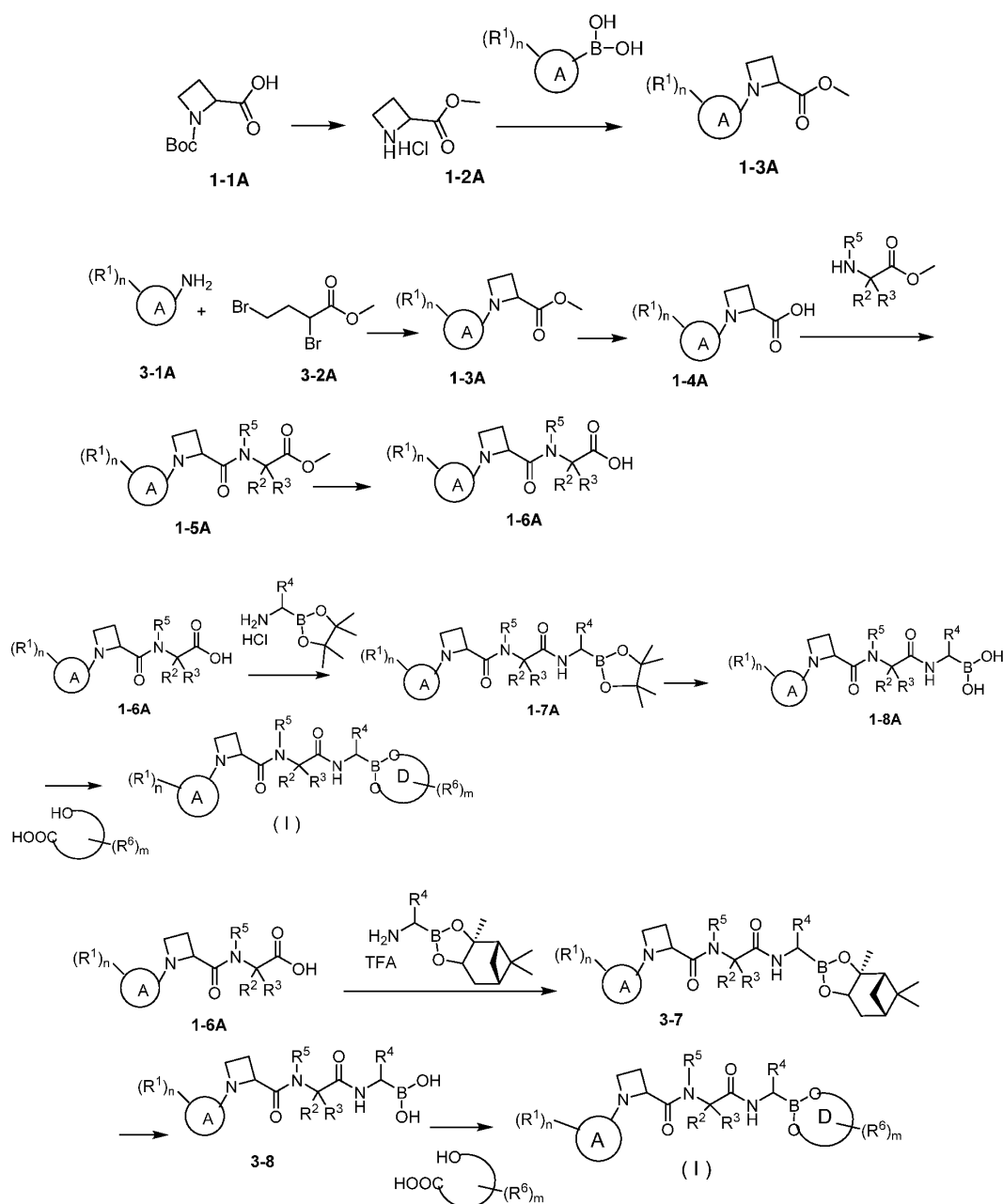
本文所述的通式(I)化合物的所有施用方法中，每天给药的剂量为0.01mg/kg到200mg/kg体重，以单独或分开剂量的形式给予。

本申请的化合物可以通过本领域技术人员所熟知的多种合成方法来制备，包括下面列举的具体实施方式、其与其他化学合成方法的结合所形成的实施方式以及本领域技术人员所熟知的等同替换方式，优选的实施方式包括但不限于本申请的实施例。

本申请具体实施方式的化学反应是在合适的溶剂中完成的，所述溶剂须适合于本申请的化学变化及其所需的试剂和物料。为了获得本申请的化合物，有时需要本领域技术人员在已有实施方式的基础上对合成步骤或者反应流程进行修改或选择。

本领域合成路线规划中的一个重要考量因素是为反应性官能团（如本申请中的氨基）选择合适的保护基,例如,可参考 Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (4th Ed). Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc., 本申请引用的所有参考文献整体上并入本申请。

在一些实施方案中,本申请的式(I)化合物可以由本领域技术人员通过以下通用路线并采用本领域已知的方法来制备:



本申请采用下述缩略词:

TBTU 代表 O-苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脲四氟硼酸; TMSCl 代表三甲基氯硅烷; $Cu(OAc)_2$ 代表醋酸铜; TEA 代表三乙胺; DMF 代表 N,N-二甲基甲酰胺; DIEA/DIPEA 代表 N,N-二异丙基乙胺; HPLC 代表高效液相色谱法; SFC 代表超临界流体色谱; DMSO 代表二甲基亚砜; MeOH 代表甲醇; THF 代表四氢

呋喃；DCM 代表二氯甲烷；Cy 代表环己基；TFA 代表三氟乙酸。

为清楚起见，进一步用实施例来阐述本发明，但是实施例并非限制本申请的范围。本申请所使用的试剂是市售的，无需进一步纯化即可使用。

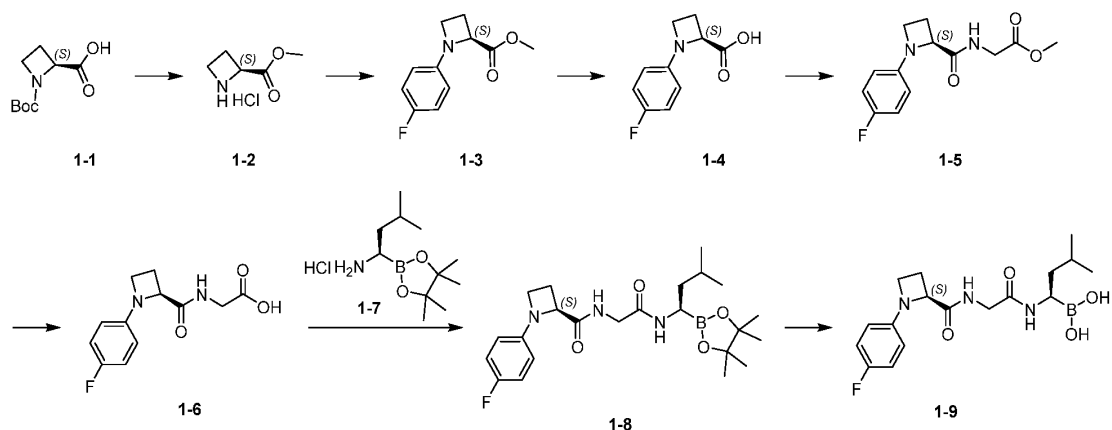
附图说明

图1 本申请实施例4制备的化合物 I-1 的 Form I 结晶的 XRPD 图；

图2 计算得到的化合物 I-1 的 Form I 结晶的 XRPD 图。

具体实施方式

实施例 1 化合物 1-9 的合成



步骤 1：化合物 1-2 的合成

在 0℃ 下向化合物 **1-1** (10.00g) 和甲醇 (100.00mL) 的混合溶液中加入 TMSCl (27g)，然后将反应混合物在氮气保护下室温搅拌 12 小时。减压浓缩反应得到化合物 **1-2**。化合物 **1-2**：¹HNMR: (400 MHz, METHANOL-d₄) δ 5.04-5.17 (m, 1H), 4.11 (q, J=9.12 Hz, 1H), 3.91 (dt, J=5.90, 9.98 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.59-2.86 (m, 2H)。

步骤 2：化合物 1-3 的合成

在室温下向对氟苯硼酸 (7g) 的乙腈 (80.00mL) 溶液中加入化合物 **1-2** (2.53g)、4Å 分子筛 (2.00g)、Cu(OAc)₂ (3.33g) 和 TEA (6.75g)。将反应混合物加热至 80℃，并继续搅拌 12 小时。将反应混合物过滤，浓缩滤液，所得残渣经硅胶柱层析 (流动相：石油醚:乙酸乙酯=3:1) 纯化，得到化合物 **1-3**。化合物 **1-3**：¹HNMR: (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 6.87-7.02 (m, 2H), 6.41-6.54 (m, 2H), 4.45 (dd, J=7.65, 8.66 Hz, 1H), 4.00 (ddd, J=3.89, 6.71, 8.47 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.58-3.75 (m, 1H), 2.46-2.75 (m, 2H)。MS (ESI) m/z: 209.9 [M+1]。

步骤 3：化合物 1-4 的合成

在冰浴下向化合物 **1-3** (700.00mg) 的甲醇 (3.00mL)、四氢呋喃 (3.00mL) 和水 (1.50mL) 的混合溶液中加入 LiOH·H₂O (702.83mg)。将反应混合物在 0℃ 到室温下搅拌 3 小时，然后用 1mol/L 的盐酸调节至 pH=6，浓缩混合液，用乙酸乙酯萃取，合并有机相并浓缩除去溶剂，得到化合物 **1-4**，直接用于下一步反应。化合物 **1-4**：MS (ESI) m/z: 195.9 [M+1]。

步骤 4：化合物 1-5 的合成

在 -10℃ 下向化合物 **1-4** (150.00mg) 的 DMF (3.00mL) 溶液中加入甘氨酸甲酯盐酸盐 (115.78mg)、

TBTU (296.09mg) 和 DIEA (397.27mg, 0.53mL)。将反应混合物在-10℃至 0℃下搅拌 3 小时, 然后向反应混合物中加入饱和氯化铵水溶液 (10mL)。水相经乙酸乙酯萃取, 合并有机相并用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 并浓缩除去溶剂, 得到的产物经硅胶柱色谱法 (流动相: 石油醚:乙酸乙酯=1:1) 纯化, 得到化合物 **1-5**。化合物 **1-5**: ^1H NMR: (400 MHz, CHLOROFORM- d) δ 7.41 (br s, 1H), 6.90-7.04 (m, 2H), 6.44-6.57 (m, 2H), 4.28-4.37 (m, 1H), 4.11 (dd, $J=5.90, 8.66$ Hz, 2H), 3.98 (ddd, $J=3.39, 6.90, 8.53$ Hz, 1H), 3.66-3.80 (m, 4H), 2.45-2.69 (m, 2H)。MS (ESI) m/z : 266.9 [M+1]。

步骤 5: 化合物 1-6 的合成

向化合物 **1-5** (160.00mg) 的 THF (2.00mL)、MeOH (2.00mL) 和 H_2O (1.00mL) 的混合溶液中加入 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (126.07mg)。将反应混合物在 0℃到室温下搅拌 12 小时, 然后用 1mol/L 的盐酸调节至 pH=3。浓缩混合液, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相并浓缩除去溶剂, 得到化合物 **1-6**, 直接用于下一步反应。化合物 **1-6**: MS (ESI) m/z : 252.9 [M+1]。

步骤 6: 化合物 1-8 的合成

在-10℃下向化合物 **1-6** (150.0mg) 的 DMF (5.00mL) 溶液中加入化合物 **1-7** (178.10mg)、TBTU (229.12mg) 和 DIEA (307.42mg, 415.43 μL)。将反应混合物在-10℃至 0℃下搅拌 2 小时, 然后向反应混合物中加入水 (5mL), 水相经乙酸乙酯萃取, 合并有机相并用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩除去溶剂, 得到化合物 **1-8**。化合物 **1-8**: MS (ESI) m/z : 448.1 [M+1]。

步骤 7: 化合物 1-9 的合成

在冰浴下向化合物 **1-8** (260.00mg) 的甲醇 (5.00mL) 溶液中加入异丁基硼酸 (414.73mg) 和 HCl (1mol/L, 41.55 μL) 水溶液。将反应混合物升至室温, 并继续搅拌 3 小时。减压浓缩反应混合物, 得粗品, 然后经 HPLC 分离纯化, 随后经 SFC 分离纯化, 得到化合物 **1-9**。化合物 **1-9**: ^1H NMR (400 MHz, METHANOL- d_4) δ 6.76-6.93 (m, 2H), 6.63 (br d, $J=4.52$ Hz, 2H), 4.59 (br s, 5H), 4.08 (br d, $J=10.29$ Hz, 1H), 2.73 (br s, 1H), 2.07-2.40 (m, 2H), 1.52-1.75 (m, 1H), 1.31 (br d, $J=16.81$ Hz, 2H), 0.80-0.97 (m, 6H)。MS (ESI) m/z : (M-17) 347.9。

制备 HPLC 分离条件如下:

色谱柱: Phenomenex Synergi C18 150*30mm*4 μm ;

流动相: A: 水 (0.225%甲酸), B: 甲醇;

洗脱梯度: B%: 55%-85%;

出峰时间: 10min。

SFC 分离条件如下:

色谱柱: AD(250mm*30mm, 5 μm);

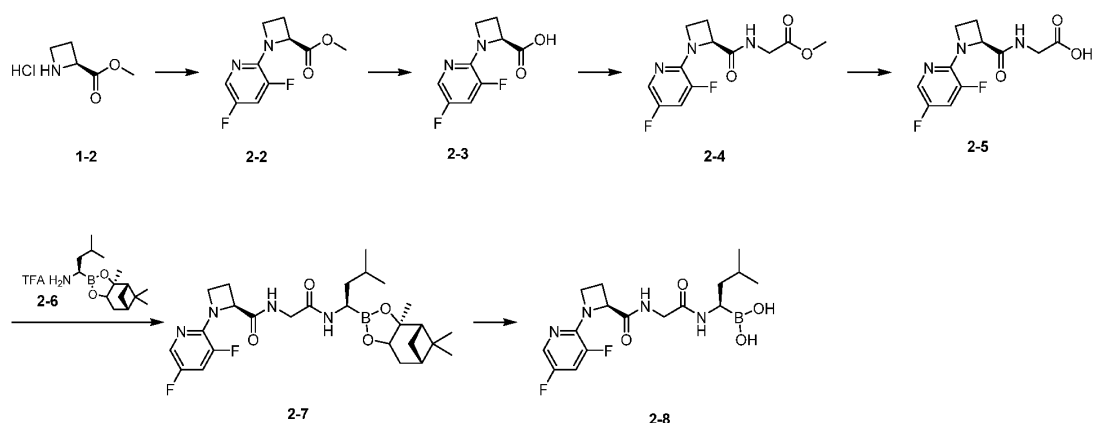
流动相: A: 二氧化碳, B: 甲醇;

洗脱梯度: B%: 20%-20%;

流速: 50mL/min;

出峰顺序为高效手性液相色谱中出现的第二个峰。

实施例 2 化合物 2-8 的合成



步骤 1: 化合物 2-2 的合成

在室温下向化合物 **1-2** (173.15mg) 和 2,3,5-三氟吡啶 (0.1g) 的 DMSO (10mL) 溶液中加入 K_3PO_4 (319.03mg)。将反应混合物加热到 120℃, 并搅拌 48 小时。然后, 转移反应液, 加入水 (10mL) 稀释, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相并用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩除去溶剂。残余物经硅胶柱层析分离 (流动相: 石油醚:乙酸乙酯=5:1), 得到化合物 **2-2**。化合物 **2-2**: 1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- d) δ 7.87 (d, $J=2.26$ Hz, 1H), 7.06 (ddd, $J=2.38, 8.09, 10.85$ Hz, 1H), 4.83-4.93 (m, 1H), 4.20-4.31 (m, 1H), 3.98-4.09 (m, 1H), 3.74-3.84 (m, 3H), 2.67 (dtd, $J=5.14, 8.94, 11.11$ Hz, 1H), 2.49 (tdd, $J=6.68, 8.78, 11.23$ Hz, 1H)。MS (ESI) m/z : 228.9 [M+1]。

步骤 2: 化合物 2-3 的合成

在 0℃ 下向化合物 **2-2** (280.00mg) 的 MeOH (1.00mL)、THF (1.00mL) 和 H_2O (0.50mL) 的混合溶液中加入 $LiOH \cdot H_2O$ (257.43mg)。将反应混合物在室温下搅拌 1 小时, 然后用 1mol/L 的盐酸调节 pH 至 6-7, 浓缩混合液, 得到化合物 **2-3**, 直接用于下一步反应。化合物 **2-3**: MS (ESI) m/z : 214.9 [M+1]。

步骤 3: 化合物 2-4 的合成

在 -10℃ 下向化合物 **2-3** (0.3g) 的 DCM (10mL) 溶液中加入甘氨酸甲酯盐酸盐 (211.05mg)、TBTU (539.71mg) 和 DIPEA (724.14mg)。将反应混合物在 -10℃ 至 0℃ 下搅拌 3 小时, 然后向反应混合物中加入水 (10mL)。水相经二氯甲烷萃取, 合并有机相并用饱和食盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩除去溶剂, 将得到的产物经硅胶柱层析分离 (流动相: 石油醚:乙酸乙酯=1:1) 纯化, 得到化合物 **2-4**。化合物 **2-4**: 1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- d) δ 8.03 (s, 1H), 7.92 (d, $J=2.26$ Hz, 1H), 7.13 (ddd, $J=2.38, 7.91, 10.79$ Hz, 1H), 4.85 (t, $J=8.66$ Hz, 1H), 4.18 (br d, $J=5.77$ Hz, 1H), 4.00-4.06 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.66-2.78 (m, 1H), 2.49-2.63 (m, 1H)。MS (ESI) m/z : 285.9 [M+1]。

步骤 4: 化合物 2-5 的合成

在 0℃ 下向化合物 **2-4** (0.45g) 的 THF (2.00mL)、水 (1.00mL) 和 MeOH (2.00mL) 的混合溶液中加入 $LiOH \cdot H_2O$ (330.98mg), 在室温下搅拌反应混合物 2 小时, 然后用 1mol/L 的稀盐酸调节至 pH=6 左右。浓缩混合液, 用乙酸乙酯萃取, 合并有机相并浓缩除去溶剂, 得到化合物 **2-5**, 直接用于下一步反应。化合物 **2-5**: MS (ESI) m/z : 271.9 [M+1]。

步骤 5: 化合物 2-7 的合成

在 -10℃ 下向化合物 **2-5** (0.3g) 的 DCM (4.00mL) 溶液中加入化合物 **2-6** (503.35mg)、TBTU (426.18mg) 和 DIPEA (314.50mg, 423.85 μ L)。将反应混合物在 -10℃ 至 20℃ 下搅拌 2 小时, 然后向反应混合物中加入

水 (10mL), 水相经二氯甲烷萃取, 合并有机相并用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩除去溶剂, 得到化合物 **2-7**。化合物 **2-7**: MS (ESI) m/z: 519.1 [M+1]。

步骤 6: 化合物 **2-8** 的合成

在 0℃ 下向化合物 **2-7** (0.45g) 的 MeOH (3.00mL) 溶液中加入正己烷 (4.00mL)、异丁基硼酸 (619.42mg) 和 HCl (1mol/L, 1.74 mL) 水溶液。将反应混合物在 0℃ 至 25℃ 下搅拌 12 小时, 然后将反应液分液, 甲醇层用 1mol/L NaHCO₃ 溶液调节 PH 至 5-6。再经制备 HPLC 分离, 得到化合物 **2-8**。化合物 **2-8**: ¹H NMR: (400 MHz, METHANOL-d₄) δ 7.89 (br s, 1H), 7.43 (br t, J=9.54 Hz, 1H), 4.78-4.83 (m, 1H), 3.96-4.24 (m, 4H), 2.74 (br s, 1H), 2.63 (br d, J=7.03 Hz, 1H), 2.46-2.58 (m, 1H), 1.65 (br d, J=6.02 Hz, 1H), 1.35 (br t, J=6.90 Hz, 2H), 0.92 (br d, J=5.77 Hz, 6H)。MS (ESI) m/z: 367.1 [M-17]。

化合物 **2-8** 的 HPLC 分离条件:

色谱柱: Xtimate C18 150*25mm*5μm

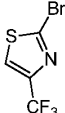
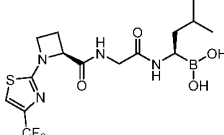
流动相: A: 水 (含 0.225%FA), B: 甲醇

洗脱梯度: B%: 55%-85%

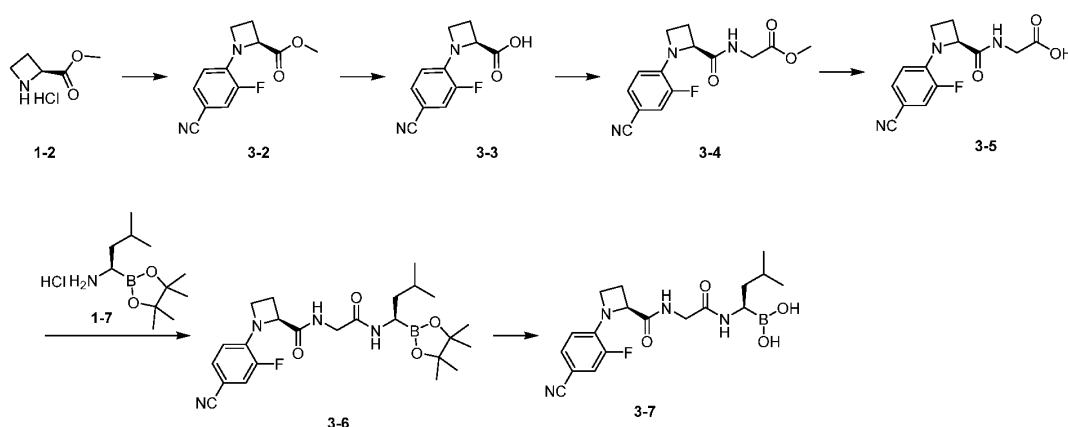
在高效液相色谱中, 保留时间为 9.5min。

化合物 **2-9** 采用与实施例 2 相同的方法来合成, 除了以化合物 **a** 替代实施例 2 步骤 1 中的 2,3,5-三氟吡啶; 化合物 **2-9** 的核磁共振 (NMR)、质谱 (MS) 数据和 HPLC 分离条件如下表 2 所示:

表 2

化合物编号	化合物 a	化合物结构	MS-17	¹ H NMR	分离条件
2-9			405.1	¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-d ₄) δ 7.43 (s, 1H), 4.84 (br s, 1H), 4.00-4.27 (m, 4H), 2.47-2.91 (m, 3H), 1.69 (td, J=6.62, 13.11 Hz, 1H), 1.28-1.47 (m, 2H), 0.94 (br d, J=6.27 Hz, 6H).	经制备 HPLC 分离, 色谱柱: Phenomenex Synergi C18 150*30mm*4μm; 流动相: A: 水 (0.225% 甲酸), B: 甲醇; B%: 50%-75%, 在高效液相色谱中, 保留时间为 9.4 min。

实施例 3 化合物 **3-7** 的合成



参照实施例 2 中步骤 1-步骤 4 的制备过程得到化合物 3-5。

步骤 1：化合物 3-6 的合成

在-10℃下向化合物 3-5 (300.0mg) 的 DMF (5.00mL) 溶液中加入化合物 1-7 (324.08mg)、TBTU (416.91mg) 和 DIEA (559.39mg, 753.90μL)。将反应混合物在-10℃至 0℃下搅拌 0.5 小时，然后向反应混合物中加入水 (5mL)，水相经乙酸乙酯萃取，合并有机相并用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩除去溶剂，得到化合物 3-6。化合物 3-6：MS (ESI) m/z: 473.0 [M+1]。

步骤 2：化合物 3-7 的合成

在冰浴下向化合物 3-6 (500.00mg) 的甲醇 (5.00mL) 溶液中加入异丁基硼酸 (755.34mg) 和 HCl (1mol/L, 2.12mL) 水溶液。将反应混合物升至室温，并继续搅拌 3 小时。减压浓缩反应混合物，然后经制备 HPLC 分离纯化，随后经 SFC 分离纯化，得到化合物 3-7。化合物 3-7：¹H NMR (400 MHz, METHANOL-d₄) δ 7.28-7.44 (m, 2H), 6.64 (t, J=8.78 Hz, 1H), 4.73-4.80 (m, 2H), 3.96-4.32 (m, 4H), 2.62-2.81 (m, 2H), 2.38-2.57 (m, 1H), 1.64 (qd, J=6.86, 13.55 Hz, 1H), 1.23-1.43 (m, 2H), 0.93 (d, J=6.53 Hz, 6H)。MS (ESI) m/z: (M-17) 373.0。

制备 HPLC 分离条件如下：

色谱柱：Xtimate C18 150*25mm*5μm；

流动相：A：水 (0.225%甲酸)，B：乙腈；

洗脱梯度：B%：46%-76%；

出峰时间：13min。

SFC 分离条件如下：

色谱柱：AD (250mm*30mm, 5μm)；

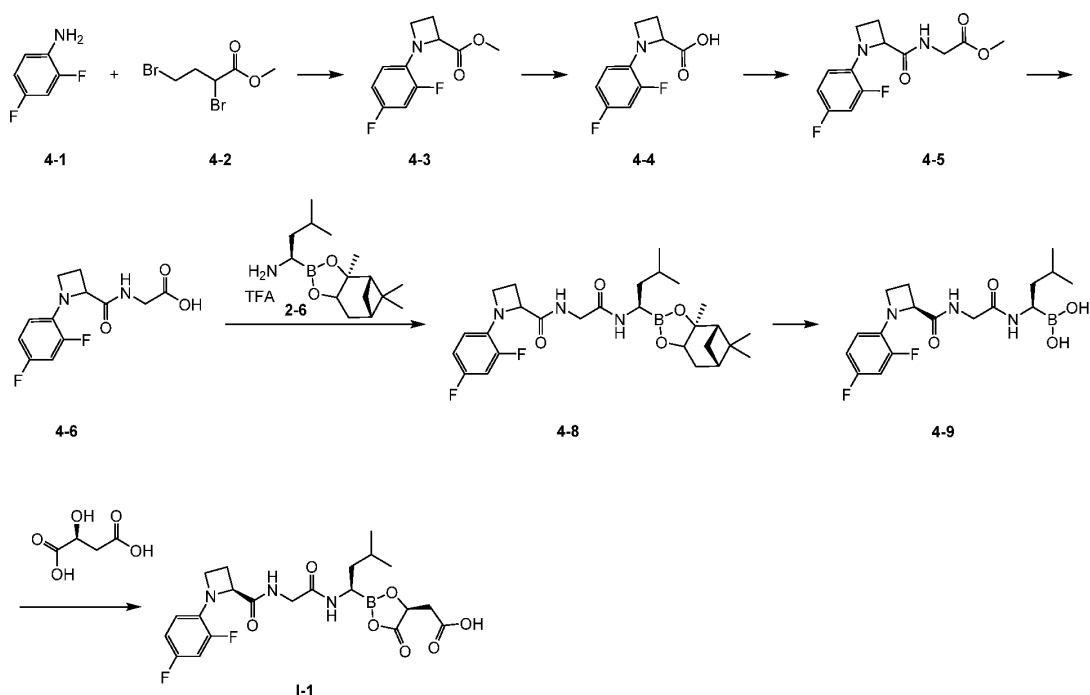
流动相：A：二氧化碳，B：乙醇；

洗脱梯度：B%：15%-15%；

流速：50 mL/min；

出峰顺序为高效手性液相色谱中出现的第二个峰。

实施例 4 化合物 I-1 的合成



步骤 1: 化合物 4-3 的合成

在室温下将 N,N -二异丙基乙胺 (22.02g) 加入到含有化合物 4-1 (10g) 和化合物 4-2 (20.13g) 的乙腈 (200mL) 溶液中。将反应混合物在 100℃ 下搅拌 16 小时, 然后冷却至室温, 随后加入到乙酸乙酯中。有机层分别用水和饱和食盐水洗涤, 然后有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤。浓缩滤液除去溶剂, 残余物经硅胶柱色谱法 (流动相: 石油醚: 乙酸乙酯=10:1) 纯化, 得到化合物 4-3。化合物 4-3: MS (ESI) m/z : 227.9 [M+1]。

步骤 2: 化合物 4-4 的合成

在 0℃ 下向化合物 4-3 (7.2g) 的甲醇 (20mL)、四氢呋喃 (20mL) 和水 (10mL) 的混合溶液中加入 $LiOH \cdot H_2O$ (6.65g)。将反应混合物在室温下搅拌 1 小时, 然后减压浓缩, 并用水和乙酸乙酯稀释, 分液。水层用 1mol/L 的盐酸调节至 pH=6, 然后用乙酸乙酯萃取。合并有机相并用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤。浓缩滤液除去溶剂, 得到化合物 4-4, 直接用于下一步反应。化合物 4-4: MS (ESI) m/z : 213.9 [M+1]。

步骤 3: 化合物 4-5 的合成

在 -10℃ 下向化合物 4-4 (1.5g) 的二氯甲烷 (50mL) 溶液中加入甘氨酸甲酯盐酸盐 (1.06g)、TBTU (2.71g) 和 N,N -二异丙基乙胺 (3.64g)。将反应混合物在 -10℃ 至 0℃ 下搅拌 3 小时, 然后用水 (40mL) 稀释, 并用二氯甲烷萃取。合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤。浓缩滤液除去溶剂, 残余物经硅胶柱色谱法 (流动相: 石油醚: 乙酸乙酯=5:1) 纯化, 得到化合物 4-5。化合物 4-5: MS (ESI) m/z : 284.9 [M+1]。

步骤 4: 化合物 4-6 的合成

在 0℃ 下向化合物 4-5 (0.5g) 的四氢呋喃 (2mL)、甲醇 (2mL) 和水 (1mL) 的混合溶液中加入 $LiOH \cdot H_2O$ (369.03mg)。将反应混合物在 0℃ 至 20℃ 下搅拌 2 小时, 然后浓缩, 并用水 (3mL) 稀释, 分液。水层用 1mol/L 的盐酸调节至 pH=6, 并用乙酸乙酯萃取。合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤。浓缩滤液除去溶剂, 得到化合物 4-6, 直接用于下一步反应。化合物 4-6: MS (ESI) m/z : 270.9 [M+1]。

步骤 5: 化合物 4-8 的合成

在-10℃下向化合物 4-6 (0.26g)、化合物 2-6 (437.84mg) 和 TBTU (370.71mg) 的二氯甲烷 (10mL) 溶液中加入 N,N-二异丙基乙胺 (273.56mg)。将反应混合物缓慢升至室温, 并继续搅拌 2 小时, 然后将反应混合物加入到水 (10mL) 中稀释, 并用二氯甲烷萃取。合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤。浓缩滤液除去溶剂, 残余物经硅胶柱色谱法纯化 (流动相: 石油醚:乙酸乙酯=1:1), 得到化合物 4-8。化合物 4-8: MS (ESI) m/z: 518.2 [M+1]。

步骤 6: 化合物 4-9 的合成

在 0℃向化合物 4-8 (0.17g) 的甲醇 (4mL) 和正己烷 (6mL) 的混合溶液中加入异丁基硼酸 (234.45mg) 和 1mol/L HCl (1.31mL)。将反应混合物缓慢升温至室温, 并继续搅拌 12 小时, 然后减压浓缩除去溶剂得到残留物。残留物经制备 HPLC 纯化, 再经 SFC 分离, 得到化合物 4-9。化合物 4-9: ¹H NMR (400 MHz, METHANOL-d₄) δ 6.83 (br s, 2H), 6.61 (br s, 1H), 4.49 (br s, 1H), 4.10 (br s, 3H), 3.84 (br s, 1H), 2.75 (br s, 1H), 2.59 (br s, 1H), 2.48 (br s, 1H), 1.62 (br s, 1H), 1.30 (br s, 2H), 0.92 (br s, 6H)。MS (ESI) m/z: 366.1 [M-17]。

化合物 4-9 的制备 HPLC 分离方法:

色谱柱: Xtimate C18 150×25mm, 5μm;

流动相: 水(0.225%FA)-MeOH;

洗脱梯度: 61%-85%;

保留时间: 9.5min。

化合物 4-9 的制备 SFC 分离方法:

色谱柱: C2 250mm×30mm, 10μm;

流动相: A: 二氧化碳, B: 甲醇;

洗脱梯度 B%: 30%-30%;

流速: 60mL/min。

化合物 4-9 的出峰顺序为高效手性液相柱色谱中出现的第二个峰。

步骤 7: 化合物 I-1 的合成

方法 1: 将 L-苹果酸 (332mg) 加入到醋酸异丙酯 (2.5mL) 中, 加热到 70℃搅拌, 10 分钟后加入溶于 2.5 mL 醋酸异丙酯溶液的化合物 4-9 (1.0 g)。然后停止加热, 降温至 25℃并继续在该温度下搅拌 5 天。过滤, 收集滤饼, 真空干燥得到化合物 I-1, 其为化合物 I-1 的 Form I 结晶。

方法 2: 将化合物 I-1 (68.9g) 加入到反应瓶中, 然后加入 440 mL 醋酸异丙酯, 混合液在氮气保护下室温搅拌 24h。过滤, 干燥, 得化合物 I-1 的 Form I 结晶 (64.4 g), 所得结晶使用 Cu Kα 射线的 X-射线粉末衍图如图 1 所示。

化合物 I-1: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.30 (br s, 1H), 10.65 (br s, 1H), 8.57 (br t, J=5.77 Hz, 1H), 7.11 (ddd, J=2.64, 9.16, 12.30 Hz, 1H), 6.91 (br t, J=8.16 Hz, 1H), 6.53 (dt, J=5.65, 9.60 Hz, 1H), 4.44 (br t, J=7.91 Hz, 1H), 4.37 (dd, J=3.89, 7.65 Hz, 1H), 4.10 (br s, 2H), 3.91-4.01 (m, 1H), 3.76 (q, J=7.36 Hz, 1H), 2.61 (br d, J=10.79 Hz, 2H), 2.19-2.44 (m, 3H), 1.61 (td, J=6.71, 13.68 Hz, 1H), 1.20-1.36 (m, 2H), 0.86 (t, J=6.02 Hz, 6H)。

化合物 I-1 的 Form I 结晶的单晶制备方法: 在微波管中加入 50mg 化合物 I-1, 加入 1 mL 乙醇溶解, 然后将微波管放入装有正己烷的烧杯中静置, 单晶在乙醇中缓慢析出。

化合物 I-1 的 Form I 结晶的单晶的晶胞参数，其晶体学数据和原子坐标等如下表 3 和表 4 所示，计算得到化合物 I-1 的 Form I 结晶的 X-射线粉末衍图如图 2 所示。

表 3 晶体学数据和结构精修

实验分子式	C ₂₁ H ₂₆ BF ₂ N ₃ O ₇
分子量	481.26
温度	173(2) K
波长	1.54178 Å
晶系	单斜晶系
空间群	P 21
晶胞参数	a = 24.4220(5) Å b = 8.4507(2) Å c = 24.4590(5) Å α=90 度 β= 107.683(1) 度 γ=90 度
晶胞体积	4809.41(18) Å ³
Z	8
计算密度	1.329 Mg/m ³
吸收校正参数	0.930 mm ⁻¹
F(000)	2016
晶体尺寸	0.14 × 0.10 × 0.06 mm
数据收集角度范围	1.90 到 66.66 度
hkl 的指标收集范围	-29<=h<=29, -10<=k<=10, -29<=l<=28
反射数据 收集/独立	50366 / 16857 [R(int) = 0.0591]
theta=66.66 的数据完整度	99.7 %
吸收校正	来自等价的半经验
最大和最小传输	0.3182 及 0.2066
精修方法	F2 全矩阵最小二乘法
数据数目/使用限制的数目/参数数目	16857 / 1 / 1258
F ₂ 拟合度	2.845
最终 R 指数[I>2sigma(I)]	R1 = 0.1429, wR2 = 0.3862
R 指数(所有数据)	R1 = 0.1505, wR2 = 0.3909
绝对构型参数	0.2(3)
消光系数	0.0146 (13)

最大差值 峰顶和峰谷	0.820 和 -0.632 e.A ⁻³
------------	----------------------------------

表 4 原子坐标 ($\times 10^4$) 和等效各向同性位移参数 ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)

	x	y	z	U(eq)
F(1)	9368(2)	4612(9)	9653(3)	96(2)
F(2)	9372(4)	-803(11)	10114(5)	138(4)
F(3)	5646(3)	-1481(11)	5026(4)	112(3)
F(4)	5625(3)	-6934(12)	5279(4)	116(3)
F(5)	7893(3)	5997(8)	3106(2)	82(2)
F(6)	7373(4)	11325(9)	3109(3)	116(3)
F(7)	7322(5)	11609(14)	11848(3)	132(4)
F(8)	7585(14)	17130(20)	11834(5)	380(20)
O(1)	6651(2)	4283(8)	8451(2)	60(2)
O(2)	6675(2)	6199(7)	7452(2)	54(1)
O(3)	5845(3)	7708(7)	7508(2)	55(1)
O(4)	6247(2)	8326(7)	6790(2)	54(1)
O(5)	6168(3)	10927(8)	6760(3)	67(2)
O(6)	6778(3)	10655(8)	8808(2)	60(1)
O(7)	6956(3)	9715(10)	8038(2)	69(2)
O(8)	8296(2)	-1320(8)	6533(2)	58(1)
O(9)	8219(2)	939(7)	7503(3)	56(1)
O(10)	9082(3)	2428(8)	7476(2)	58(1)
O(11)	8640(3)	3079(8)	8162(2)	57(1)
O(12)	8740(3)	5735(8)	8172(3)	74(2)
O(13)	8222(3)	5130(10)	6143(3)	73(2)
O(14)	8004(3)	4478(10)	6908(3)	73(2)
O(15)	9066(3)	6265(7)	5810(2)	55(1)
O(16)	10055(2)	4269(6)	5779(2)	51(1)
O(17)	10692(2)	2088(6)	6223(2)	50(1)
O(18)	9969(2)	2821(8)	6614(3)	57(1)
O(19)	10686(3)	-517(7)	6317(3)	64(2)
O(20)	9447(2)	677(8)	5531(2)	59(2)
O(21)	8678(2)	-204(9)	5710(3)	64(2)

O(22)	5962(3)	11902(8)	9179(3)	63(2)
O(23)	4968(3)	9978(7)	9228(3)	57(1)
O(24)	5010(2)	8456(7)	8386(2)	54(1)
O(25)	4293(2)	7827(6)	8804(3)	55(1)
O(26)	4279(3)	5206(8)	8719(3)	65(2)
O(27)	5553(3)	6442(8)	9477(3)	60(2)
O(28)	6314(2)	5540(8)	9284(2)	58(1)
N(1)	8193(3)	4700(12)	9221(3)	67(2)
N(2)	7438(3)	4033(10)	8166(3)	54(2)
N(3)	6162(3)	4232(10)	6938(3)	59(2)
N(4)	6791(3)	-1236(11)	5638(4)	69(2)
N(5)	7471(3)	-1324(10)	6765(3)	61(2)
N(6)	8702(3)	-1036(9)	8035(3)	56(2)
N(7)	8312(3)	5888(9)	4286(3)	60(2)
N(8)	9350(3)	6468(8)	5027(3)	50(2)
N(9)	10569(3)	6218(9)	6309(3)	56(2)
N(10)	6785(4)	11547(12)	10691(3)	73(2)
N(11)	5699(3)	12142(8)	9989(3)	55(2)
N(12)	4450(3)	11940(9)	8754(3)	59(2)
B(1)	6105(4)	7039(11)	7127(4)	50(2)
B(2)	8803(4)	1700(11)	7848(4)	48(2)
B(3)	10374(4)	3452(10)	6356(4)	46(2)
B(4)	4615(4)	9203(11)	8642(4)	51(2)
C(1)	8481(3)	3305(12)	9475(4)	59(2)
C(2)	9083(4)	3250(14)	9685(4)	67(2)
C(3)	9376(4)	1868(15)	9925(5)	80(3)
C(4)	9081(5)	630(20)	9908(7)	106(5)
C(5)	8497(5)	584(13)	9695(6)	93(4)
C(6)	8192(4)	1870(14)	9471(5)	78(3)
C(7)	8319(4)	6268(13)	9423(5)	73(3)
C(8)	7696(5)	6690(15)	9206(5)	81(3)
C(9)	7566(3)	4865(12)	9136(4)	59(2)
C(10)	7181(3)	4391(11)	8549(3)	54(2)
C(11)	7129(3)	3604(12)	7586(3)	55(2)
C(12)	6650(3)	4677(11)	7320(3)	54(2)

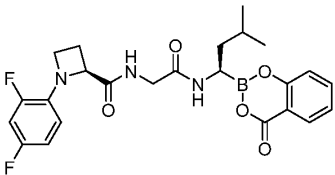
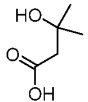
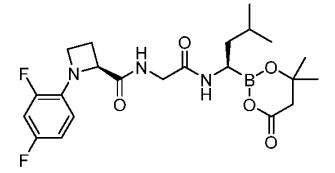
C(13)	5768(4)	5506(10)	6728(4)	56(2)
C(14)	5166(4)	5019(10)	6793(4)	60(2)
C(15)	4707(4)	6257(12)	6604(5)	68(2)
C(16)	4635(5)	6937(17)	5997(5)	83(3)
C(17)	4107(5)	5545(19)	6613(8)	108(5)
C(18)	6090(4)	9721(10)	6958(3)	53(2)
C(19)	5777(3)	9377(10)	7403(4)	54(2)
C(20)	5973(4)	10402(12)	7950(4)	60(2)
C(21)	6603(4)	10189(11)	8255(3)	55(2)
C(22)	6518(4)	-2717(14)	5505(4)	69(2)
C(23)	5928(4)	-2760(14)	5201(5)	70(3)
C(24)	5622(5)	-4268(17)	5109(5)	79(3)
C(25)	5912(5)	-5524(15)	5345(5)	83(3)
C(26)	6489(5)	-5569(16)	5651(5)	85(3)
C(27)	6774(5)	-4101(14)	5733(5)	81(3)
C(28)	6674(5)	95(17)	5218(6)	94(4)
C(29)	7320(5)	560(20)	5499(7)	109(5)
C(30)	7397(4)	-1038(15)	5760(4)	72(3)
C(31)	7763(4)	-1238(11)	6384(4)	57(2)
C(32)	7763(4)	-1661(11)	7366(4)	62(2)
C(33)	8243(4)	-523(11)	7630(3)	54(2)
C(34)	9119(4)	271(13)	8267(4)	66(2)
C(35)	9714(4)	-210(20)	8258(5)	99(5)
C(36)	10216(9)	680(40)	8523(18)	330(30)
C(37)	10752(6)	-230(30)	8618(16)	280(20)
C(38)	10185(9)	1840(40)	8832(9)	196(14)
C(39)	8831(4)	4412(9)	8003(4)	52(2)
C(40)	9161(3)	4021(11)	7573(3)	52(2)
C(41)	8995(3)	5000(10)	7038(3)	49(2)
C(42)	8367(4)	4840(10)	6703(4)	53(2)
C(43)	8043(4)	7251(12)	3986(4)	61(2)
C(44)	7837(4)	7310(12)	3399(4)	65(2)
C(45)	7611(4)	8648(13)	3096(4)	69(2)
C(46)	7573(5)	9943(15)	3400(5)	84(3)
C(47)	7790(6)	10066(13)	3988(4)	80(3)

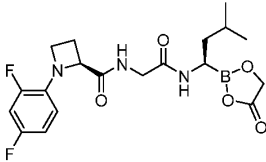
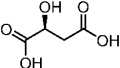
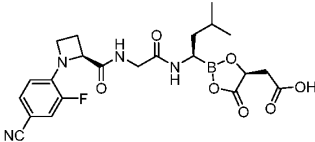
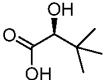
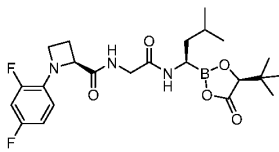
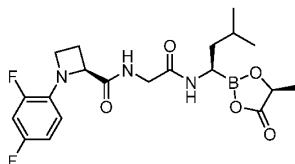
C(48)	8029(5)	8626(13)	4294(4)	69(2)
C(49)	8084(5)	4239(13)	4140(4)	74(3)
C(50)	8288(5)	3835(12)	4776(4)	72(3)
C(51)	8381(4)	5661(11)	4889(4)	61(2)
C(52)	8962(4)	6189(11)	5285(3)	54(2)
C(53)	9938(3)	6915(10)	5352(3)	51(2)
C(54)	10200(3)	5761(9)	5831(3)	47(2)
C(55)	10786(4)	4902(12)	6706(4)	57(2)
C(56)	10742(5)	5271(15)	7309(4)	73(3)
C(57)	11251(10)	5990(40)	7716(8)	88(8)
C(58)	11223(15)	5790(50)	8325(10)	124(14)
C(59)	11168(14)	7640(40)	7510(20)	170(20)
C(57A)	11010(30)	4140(80)	7817(12)	200(30)
C(58A)	11330(30)	3190(60)	7833(12)	270(50)
C(59A)	10919(19)	5060(50)	8349(13)	114(12)
C(60)	10509(4)	720(11)	6414(4)	58(2)
C(61)	10067(3)	1135(9)	6693(3)	49(2)
C(62)	9522(4)	168(11)	6517(4)	58(2)
C(63)	9231(4)	271(11)	5880(4)	59(2)
C(64)	7006(4)	12923(11)	10959(4)	61(2)
C(65)	7260(6)	12930(18)	11552(5)	90(4)
C(66)	7481(11)	14360(30)	11853(6)	156(9)
C(67)	7433(13)	15650(20)	11540(8)	177(12)
C(68)	7208(14)	15690(20)	10948(9)	237(18)
C(69)	6970(7)	14285(15)	10690(5)	98(4)
C(70)	7033(7)	10004(19)	10826(5)	103(4)
C(71)	6765(6)	9511(15)	10165(4)	83(3)
C(72)	6663(4)	11309(12)	10059(4)	61(2)
C(73)	6084(4)	11841(13)	9701(4)	62(2)
C(74)	5126(4)	12563(11)	9695(3)	55(2)
C(75)	4833(4)	11448(8)	9211(4)	49(2)
C(76)	4226(4)	10627(11)	8322(4)	60(2)
C(77)	4263(5)	11239(11)	7726(4)	69(2)
C(78)	4065(5)	9966(13)	7265(5)	78(3)
C(79)	4098(7)	10669(19)	6685(7)	113(5)

C(80)	3484(6)	9430(20)	7201(6)	111(5)
C(81)	4460(3)	6460(10)	8636(3)	51(2)
C(82)	4893(3)	6831(10)	8297(4)	50(2)
C(83)	5440(4)	5829(12)	8499(3)	57(2)
C(84)	5762(3)	5993(10)	9123(3)	48(2)

参考实施例 4 中步骤 7 中方法 1 的过程, 制备以下目标化合物 (化合物 **I-2**~化合物 **I-10**), 其中实施例 4 中步骤 7 中方法 1 的化合物 **4-9** 相应为下表 5 中的化合物 **b**, 实施例 4 中步骤 7 中方法 1 的 L-苹果酸相应的为下表 5 中的化合物 **c**:

表 5

化合物编号	化合物 b	化合物 c	目标化合物结构	¹ H NMR
I-2	4-9			HNMR: ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.83 (br s, 1H), 8.55 (br t, <i>J</i> =5.90 Hz, 1H), 7.76 (br d, <i>J</i> =6.78 Hz, 1H), 7.48 (br d, <i>J</i> =7.28 Hz, 1H), 6.80-7.14 (m, 3H), 6.57-6.77 (m, 1H), 6.41 (br s, 1H), 4.37 (br t, <i>J</i> =7.91 Hz, 1H), 4.10 (br d, <i>J</i> =5.52 Hz, 2H), 3.78-3.96 (m, 1H), 3.64-3.75 (m, 1H), 2.71-2.94 (m, 1H), 2.09-2.30 (m, 2H), 1.57-1.76 (m, 1H), 1.28-1.51 (m, 2H), 0.78-0.98 (m, 6H).
I-3	4-9			HNMR: ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.27 (br s, 1H), 8.52 (t, <i>J</i> =5.90 Hz, 1H), 7.10 (ddd, <i>J</i> =2.76, 9.16, 12.42 Hz, 1H), 6.90 (dt, <i>J</i> =1.63, 8.60 Hz, 1H), 6.46-6.63 (m, 1H), 4.44 (t, <i>J</i> =7.65 Hz, 1H), 4.06 (br d, <i>J</i> =6.02 Hz, 2H), 3.90-4.01 (m, 1H), 3.70-3.83 (m, 1H), 2.24-2.37 (m, 5H), 1.61 (td, <i>J</i> =6.59, 13.43 Hz, 1H), 1.21-1.31 (m, 2H), 1.04-1.16 (m, 6H), 0.75-0.94 (m, 6H).

I-4	4-9			¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.66 (br s, 1H), 8.57 (br t, <i>J</i> =5.77 Hz, 1H), 7.11 (ddd, <i>J</i> =2.76, 9.16, 12.42 Hz, 1H), 6.89 (br t, <i>J</i> =7.65 Hz, 1H), 6.53 (dt, <i>J</i> =5.77, 9.54 Hz, 1H), 4.44 (t, <i>J</i> =7.91 Hz, 1H), 4.10 (br d, <i>J</i> =5.77 Hz, 2H), 3.88-4.06 (m, 3H), 3.72-3.83 (m, 1H), 3.43 (dq, <i>J</i> =5.02, 6.94 Hz, 1H), 2.65 (br d, <i>J</i> =8.03 Hz, 1H), 2.28-2.41 (m, 1H), 1.59 (br s, 1H), 1.31 (br s, 2H), 0.85 (t, <i>J</i> =6.53 Hz, 6H).
I-5	3-7			¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.31 (br s, 1H), 10.69 (br s, 1H), 8.70 (br t, <i>J</i> =5.90 Hz, 1H), 7.56 (dd, <i>J</i> =1.51, 12.80 Hz, 1H), 7.44 (br d, <i>J</i> =8.28 Hz, 1H), 6.55 (t, <i>J</i> =8.66 Hz, 1H), 4.75 (br t, <i>J</i> =6.78 Hz, 1H), 4.37 (dd, <i>J</i> =3.89, 7.65 Hz, 1H), 4.11 (br d, <i>J</i> =5.52 Hz, 3H), 3.93-4.03 (m, 1H), 2.61 (br d, <i>J</i> =11.29 Hz, 3H), 2.19-2.44 (m, 2H), 1.53-1.70 (m, 1H), 1.21-1.35 (m, 2H), 0.74-0.93 (m, 6H).
I-6	4-9			¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.61 (br s, 1H), 8.56 (t, <i>J</i> =5.90 Hz, 1H), 7.10 (ddd, <i>J</i> =2.51, 9.29, 12.30 Hz, 1H), 6.84-7.00 (m, 1H), 6.46-6.63 (m, 1H), 4.45 (br t, <i>J</i> =7.91 Hz, 1H), 3.89-4.22 (m, 3H), 3.63-3.82 (m, 2H), 2.56-2.70 (m, 1H), 2.25-2.40 (m, 2H), 1.62 (td, <i>J</i> =6.43, 12.99 Hz, 1H), 1.21-1.38 (m, 2H), 0.77-0.97 (m, 15H).
I-7	4-9			¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.61 (br s, 1H), 8.45-8.68 (m, 1H), 7.10 (ddd, <i>J</i> =2.76, 9.22, 12.36 Hz, 1H), 6.89 (br t, <i>J</i> =8.03 Hz, 1H), 6.44-6.66 (m, 1H), 4.44 (br t,

				$J=7.91$ Hz, 1H), 4.02-4.24 (m, 3H), 3.89-4.02 (m, 1H), 3.64-3.82 (m, 1H), 2.62 (br t, $J=7.53$ Hz, 1H), 2.26-2.41 (m, 2H), 1.59 (br s, 1H), 1.17-1.21 (m, 2H), 0.76-0.95 (m, 9H).
I-8	2-8			^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.38 (br s, 1H), 10.64 (br s, 1H), 8.56 (br t, $J=5.40$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J=2.51$ Hz, 1H), 7.71 (ddd, $J=2.51$, 8.66, 11.42 Hz, 1H), 4.72 (br t, $J=7.91$ Hz, 1H), 4.37 (dd, $J=3.89$, 7.65 Hz, 1H), 4.26 (dd, $J=4.77$, 7.78 Hz, 1H), 3.93-4.19 (m, 4H), 2.55-2.68 (m, 2H), 2.35 (br d, $J=7.53$ Hz, 2H), 1.53-1.69 (m, 1H), 1.21-1.36 (m, 2H), 0.86 (t, $J=6.02$ Hz, 6H).
I-9	2-9			^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.53-10.78 (m, 1H), 8.75-8.88 (m, 1H), 7.54-7.67 (m, 1H), 4.66-4.76 (m, 1H), 4.36 (dd, $J=3.89$, 7.65 Hz, 1H), 4.10-4.20 (m, 2H), 3.93-4.06 (m, 2H), 2.56-2.73 (m, 3H), 2.31-2.46 (m, 2H), 1.62 (td, $J=6.59$, 13.43 Hz, 1H), 1.21-1.32 (m, 2H), 0.81-0.92 (m, 6H).
I-10	1-9			^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.77 (br s, 1H), 8.84-9.02 (m, 1H), 6.94 (t, $J=8.91$ Hz, 2H), 6.60 (br dd, $J=4.14$, 7.65 Hz, 2H), 4.61 (dd, $J=5.40$, 8.41 Hz, 1H), 4.29-4.39 (m, 1H), 4.22-4.30 (m, 1H), 4.10-4.19 (m, 2H), 2.54-2.66 (m, 2H), 2.14-2.31 (m, 2H), 1.98-2.10 (m, 1H), 1.56-1.69 (m, 1H), 1.21-1.34 (m, 2H), 0.79-0.91 (m, 6H).

试验例 1

对 MM1.S 细胞的体外抗增殖试验

本实验通过测定化合物在肿瘤细胞系 MM1.S 中在体外对细胞活性的影响来研究化合物抑制细胞增殖的作用。

将 MM1.S 细胞以 7,000 个细胞每孔的密度接种入黑色 96 孔细胞培养板中，然后将培养板在 37℃、5% CO₂ 及 100%相对湿度的培养箱中培养过夜。将测试化合物以一定浓度（0.3nM -2000nM）加入细胞培养孔中，然后将培养板放回培养箱中，并设置溶媒对照（加入 DMSO，不含测试化合物）和空白对照。将培养板在 37℃、5% CO₂ 及 100%相对湿度的培养箱中培养 2 天。采用 Promega CellTiter-Glo 发光法细胞活性检测试剂盒（Promega-G7571）标准方法处理样品，在 SpectraMax i3x of Molecular Devices 读板器上检测发光信号。用下列公式来计算测试化合物的抑制率：

抑制率% = $\frac{\text{RLU溶媒对照}-\text{RLU化合物}}{\text{RLU溶媒对照}-\text{RLU空白对照}} \times 100\%$

结果见表 6。

表 6

化合物	IC ₅₀ (μM)
I-1	0.0130
4-9	0.0010
3-7	0.0906
2-8	0.0240
2-9	0.0242
1-9	0.0058

试验例 2：化合物的肝微粒体稳定性测试

将测试化合物分别与 CD-1 小鼠、SD 大鼠和人的肝微粒体孵育以对测试化合物进行稳定性评估。

测试化合物溶液样品的制备：将 10mM 的实施例化合物的 DMSO 溶液（5μL）加入到 DMSO（45μL）与甲醇和水的混合溶剂（450μL，甲醇和水的体积比为 1:1）中，制备成 100 μM 的测试化合物溶液；取 50 μL 的 100μM 测试化合物溶液加入到 450μL 的 100mM 磷酸钾缓冲液中，得到 10μM 的测试化合物溶液。

将 10μM 的测试化合物溶液与三个种属（分别为人、大鼠和小鼠）的微粒体预孵育 10 分钟，然后根据每个时间点在孵育板中加入还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)再生体系工作液以起始反应，最后分别在 0、5、10、20、30 和 60 分钟时，将终止液（100%ACN）加入到反应板中以终止反应。测试化合物用 LC-MS/MS 法进行测定。测试化合物的肝微粒体稳定性测试结果见表 7。

表 7

化合物	肝微粒体稳定性(T _{1/2} ,min)
4-9	67.4(H), 43.1(R), 67.4(M)
2-9	75.0(H), 26.5(R), 37.7(M)
1-9	74.3(H), 42.1(R), 43.5(M)

注：H 代表 human(人)，R 代表 rat(大鼠)，M 代表 mouse(小鼠)。

试验例 3：化合物的细胞膜渗透性测试

将测试化合物在 MDR1-MDCK II 细胞上进行了细胞膜渗透性评估。

将测试化合物（10mM 的化合物的 DMSO 溶液）用转运缓冲液(具有 10mM Hepes 的 HBSS，pH=7.4)

稀释, 配制成终浓度为 2 μ M 的样品, 然后双向(A-B 和 B-A)给药。给药后, 将细胞板置于 37 $^{\circ}$ C, 含 5% CO₂ 及饱和湿度的孵箱中孵育 150 分钟。在 150 分钟的孵育结束后, 收集样品, 采用 LC-MS/MS 方法半定量检测测试化合物在转运样品中的浓度。测试化合物的细胞膜渗透性测试结果见表 8。

表 8

化合物	Papp A to B (10e-6 cm/s)	Papp B to A (10e-6 cm/s)	Efflux Ratio
4-9	0.38	7.32	19.26
2-9	0.24	2.24	9.33

注: Papp A to B 表示化合物进入细胞的速度; Papp B to A 表示细胞将化合物外排除去的速度; Efflux Ratio(外排比)=Papp B to A /Papp A to B。

试验例 4 稳定性试验

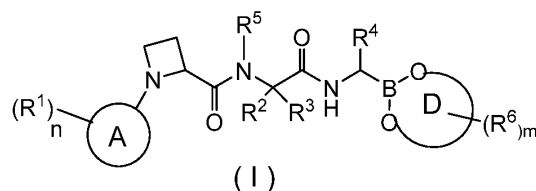
取样品约 50mg 放入干净的一次性培养皿中, 铺成薄层。使用铝箔纸覆盖, 在铝箔纸上扎若干小洞。分别放置在 25 $^{\circ}$ C $\pm$ 2 $^{\circ}$ C/60%RH $\pm$ 5%RH 和 40 $^{\circ}$ C $\pm$ 2 $^{\circ}$ C/75%RH $\pm$ 5%RH 的稳定性箱中, 在拟定的时间点取样, 使用 HPLC 方法测定化合物的含量情况, 结果见表 9。

表 9

待测化合物	条件	第 0 天	第 7 天	第 14 天	第 21 天	第 28 天
I-1	25 $^{\circ}$ C/60%	98.6%	97.8%	100%	100%	100%
	40 $^{\circ}$ C/75%	98.6%	99.1%	98.5%	100%	100%

权利要求书

1. 式(I)化合物、或其药学上可接受的盐、其互变异构体、其立体异构体或其几何异构体，



其中，

环 A 选自苯基或 5-10 元杂芳基；

每一个 R^1 独立地选自卤素、CN、OH、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 杂烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 杂烷基任选地被一个或多个选自卤素、OH 或 NH_2 的基团取代；

n 选自 0、1、2、3、4 或 5；

R^2 和 R^3 分别独立地选自 H 或 C_{1-6} 烷基；

R^4 选自 C_{1-6} 烷基；

R^5 选自 H 或 C_{1-3} 烷基；

环 D 选自 5-10 元杂环基，其中所述 5-10 元杂环基至少被一个=O 取代；

每一个 R^6 独立地选自、卤素、OH、 NH_2 、COOH、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-6} 杂烷基、 C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基，所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-6} 杂烷基、 C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基任选地被一个或多个选自 COOH、卤素、OH、 NH_2 或 SH 的基团取代；

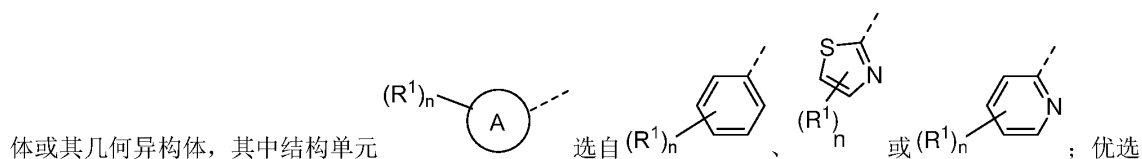
m 选自 0、1、2、3、4 或 5。

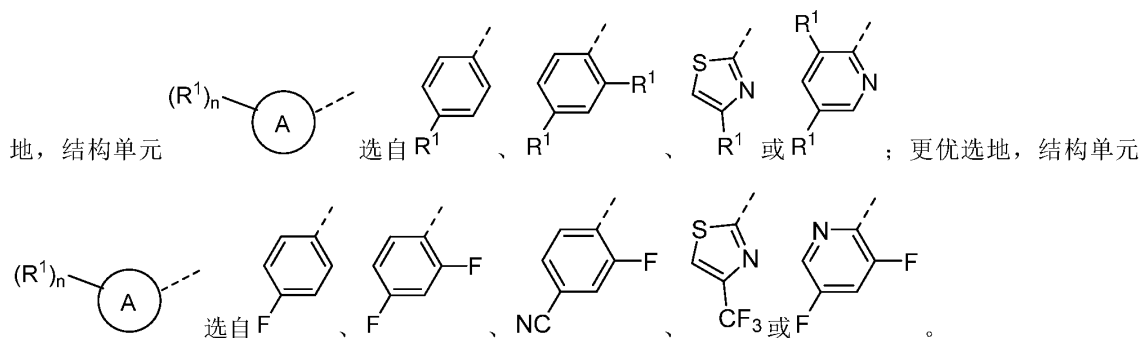
2. 如权利要求 1 所述的式(I)化合物、或其药学上可接受的盐、其互变异构体、其立体异构体或其几何异构体，其中环 A 选自苯基或 5-6 元杂芳基，所述 5-6 元杂芳基含有至少一个选自氮或硫的环原子；优选地，环 A 选自苯基、吡啶基或噻唑基；更优选地，环 A 选自苯基。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的式(I)化合物、或其药学上可接受的盐、其互变异构体、其立体异构体或其几何异构体，其中每一个 R^1 独立地选自卤素、CN、OH、 NH_2 、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基，其中所述 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基任选地被一个或多个选自卤素、OH 或 NH_2 的基团取代；优选地，每一个 R^1 独立地选自卤素、CN、 C_{1-3} 烷基或被一个或多个卤素取代的 C_{1-3} 烷基；更优选地，每一个 R^1 独立地选自氟、氯、溴、碘、CN、 C_{1-3} 烷基或被 1、2 或 3 个氟取代的 C_{1-3} 烷基；进一步优选地，每一个 R^1 独立地选自氟、CN 或三氟甲基；最优选地，每一个 R^1 独立地选自氟。

4. 如权利要求 1-3 中任一项所述的式(I)化合物、或其药学上可接受的盐、其互变异构体、其立体异构体或其几何异构体，其中 n 选自 0、1 或 2；优选地， n 选自 1 或 2；更优选地， n 选自 2。

5. 如权利要求 1-4 中任一项所述的式(I)化合物、或其药学上可接受的盐、其互变异构体、其立体异构



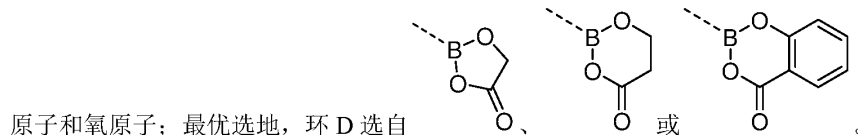
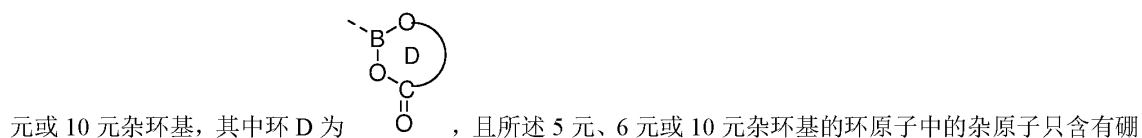
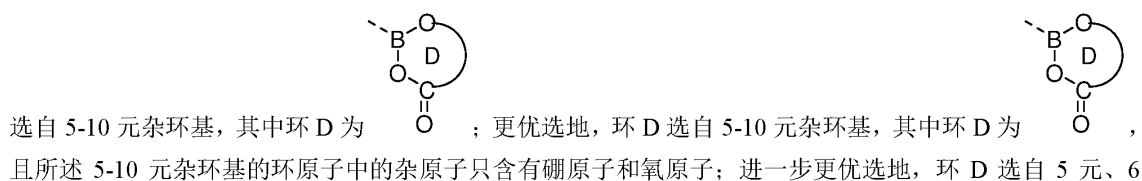


6. 如权利要求 1-5 中任一项所述的式(I)化合物、或其药学上可接受的盐、其互变异构体、其立体异构体或其几何异构体, 其中 R^2 和 R^3 分别独立地选自 H 或 C_{1-3} 烷基; 优选地, R^2 和 R^3 分别独立地选自 H。

7. 如权利要求 1-6 中任一项所述的式(I)化合物、或其药学上可接受的盐、其互变异构体、其立体异构体或其几何异构体, 其中 R^4 选自 C_{3-5} 烷基; 优选地, R^4 选自 C_4 烷基; 更优选地, R^4 选自异丁基。

8. 如权利要求 1-7 中任一项所述的式(I)化合物、或其药学上可接受的盐、其互变异构体、其立体异构体或其几何异构体, 其中 R^5 选自 H 或甲基; 优选地, R^5 选自 H。

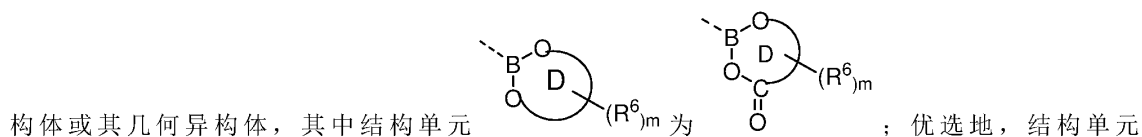
9. 如权利要求 1-8 中任一项所述的式(I)化合物、或其药学上可接受的盐、其互变异构体、其立体异构体或其几何异构体, 其中环 D 选自 5-10 元杂环基, 其中所述 5-10 元杂环基被一个=O 取代; 优选地, 环 D

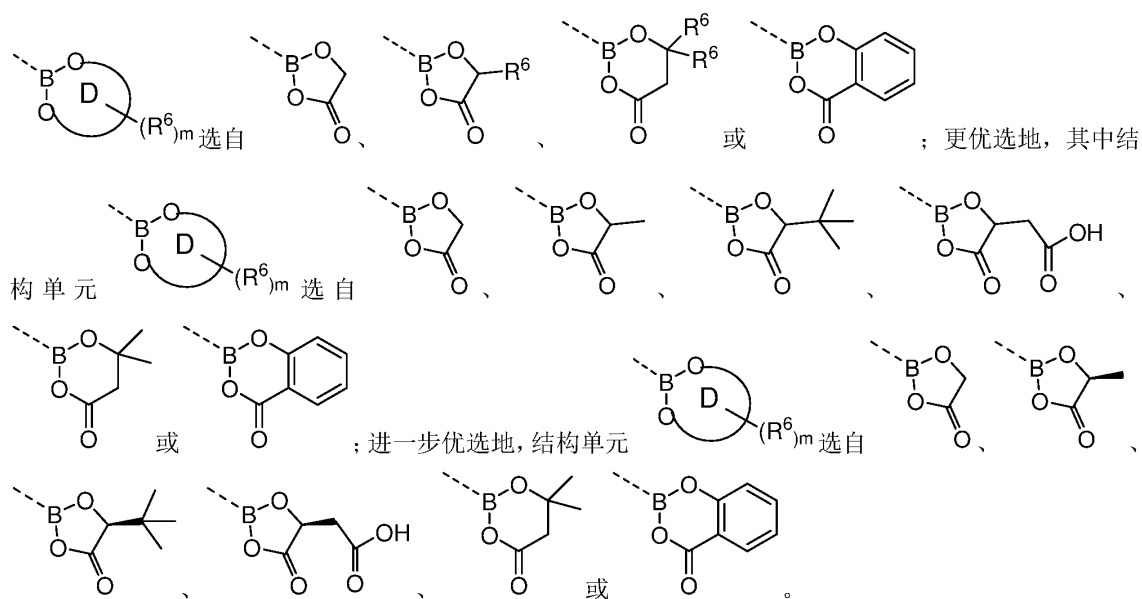


10. 如权利要求 1-9 中任一项所述的式(I)化合物、或其药学上可接受的盐、其互变异构体、其立体异构体或其几何异构体, 其中 m 选自 0、1、2 或 3; 优选地, m 选自 0、1 或 2; 更优选地, m 选自 0 或 1。

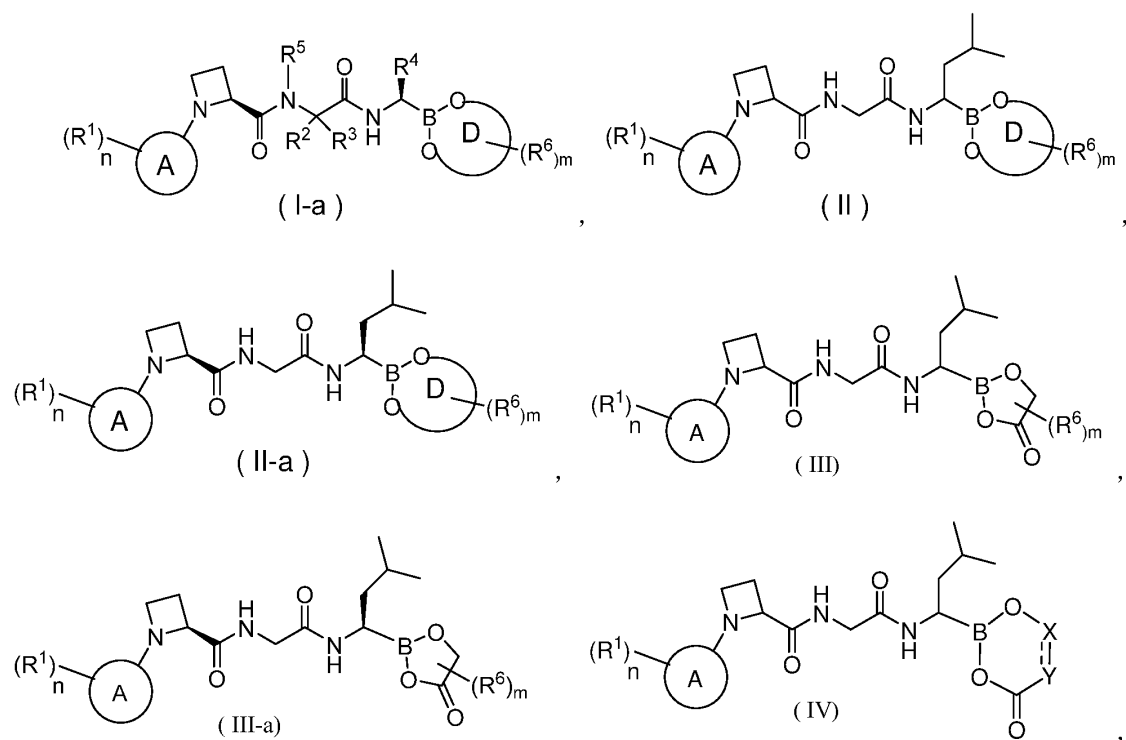
11. 如权利要求 1-10 中任一项所述的式(I)化合物、或其药学上可接受的盐、其互变异构体、其立体异构体或其几何异构体, 其中每一个 R^6 独立地选自 OH、 NH_2 、COOH 或 C_{1-6} 烷基, 所述 C_{1-6} 烷基任选地被一个或多个选自 COOH、OH 或 NH_2 的基团取代; 优选地, 每一个 R^6 独立地选自任选被一个或多个 COOH 取代的 C_{1-4} 烷基; 更优选地, 每一个 R^6 独立地选自甲基、叔丁基或羧基甲基。

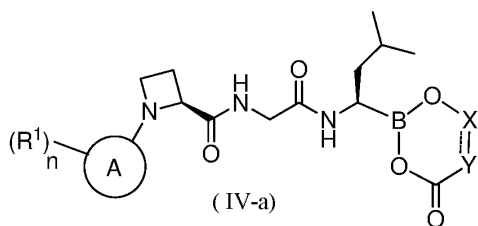
12. 如权利要求 1-11 中任一项所述的式(I)化合物、或其药学上可接受的盐、其互变异构体、其立体异





13. 如权利要求 1-12 中任一项所述的式(I)化合物、或其药学上可接受的盐、其互变异构体、其立体异构体或其几何异构体, 其中式(I)化合物选自式(I-a)化合物、式(II)化合物、式(II-a)化合物、式(III)化合物、或式(III-a)化合物、式(IV)化合物或式(IV-a)化合物,





其中, X 选自 $-\text{C}(\text{R}^a)_2-$, 并且 Y 选自 $-\text{C}(\text{R}^b)_2-$; 或者 X 选自 $=\text{C}(\text{R}^c)-$, 并且 Y 选自 $=\text{C}(\text{R}^d)-$, 其中, R^a 、 R^b 、 R^c 或 R^d 各自独立地选自氢或 C_{1-6} 烷基, 所述 C_{1-6} 烷基任选地被一个或多个 $-\text{COOH}$ 取代, 或者 R^a 与 R^b 相互连接形成 3-6 元环, 或者 R^c 与 R^d 相互连接形成 3-6 元环;

优选地, R^a 、 R^b 、 R^c 或 R^d 各自独立地选自氢或 C_{1-6} 烷基, 所述 C_{1-6} 烷基任选地被一个或多个 $-\text{COOH}$ 取代, 或者 R^c 与 R^d 相互连接形成 3-6 元环;

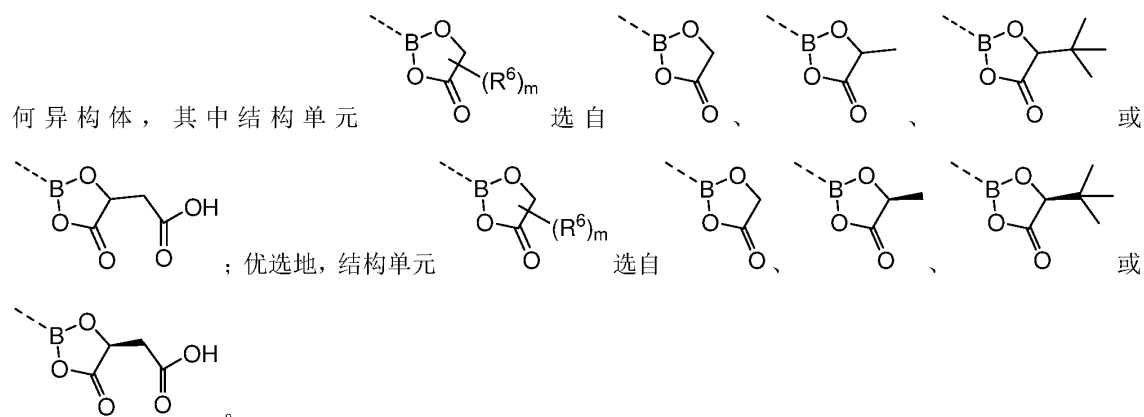
更优选地, R^a 、 R^b 、 R^c 或 R^d 各自独立地选自氢或 C_{1-6} 烷基, 或者 R^a 与 R^b 相互连接形成 3-6 元环, 或者 R^c 与 R^d 相互连接形成 3-6 元环;

进一步优选地, R^a 、 R^b 各自独立地选自氢或 C_{1-6} 烷基, 或者 R^c 与 R^d 相互连接形成 5-6 元环;

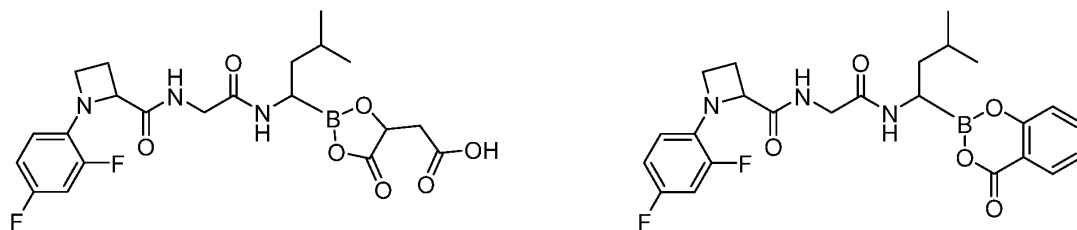
再进一步优选地, R^a 、 R^b 各自独立地选自氢或 C_{1-3} 烷基, 或者 R^c 与 R^d 相互连接形成苯基;

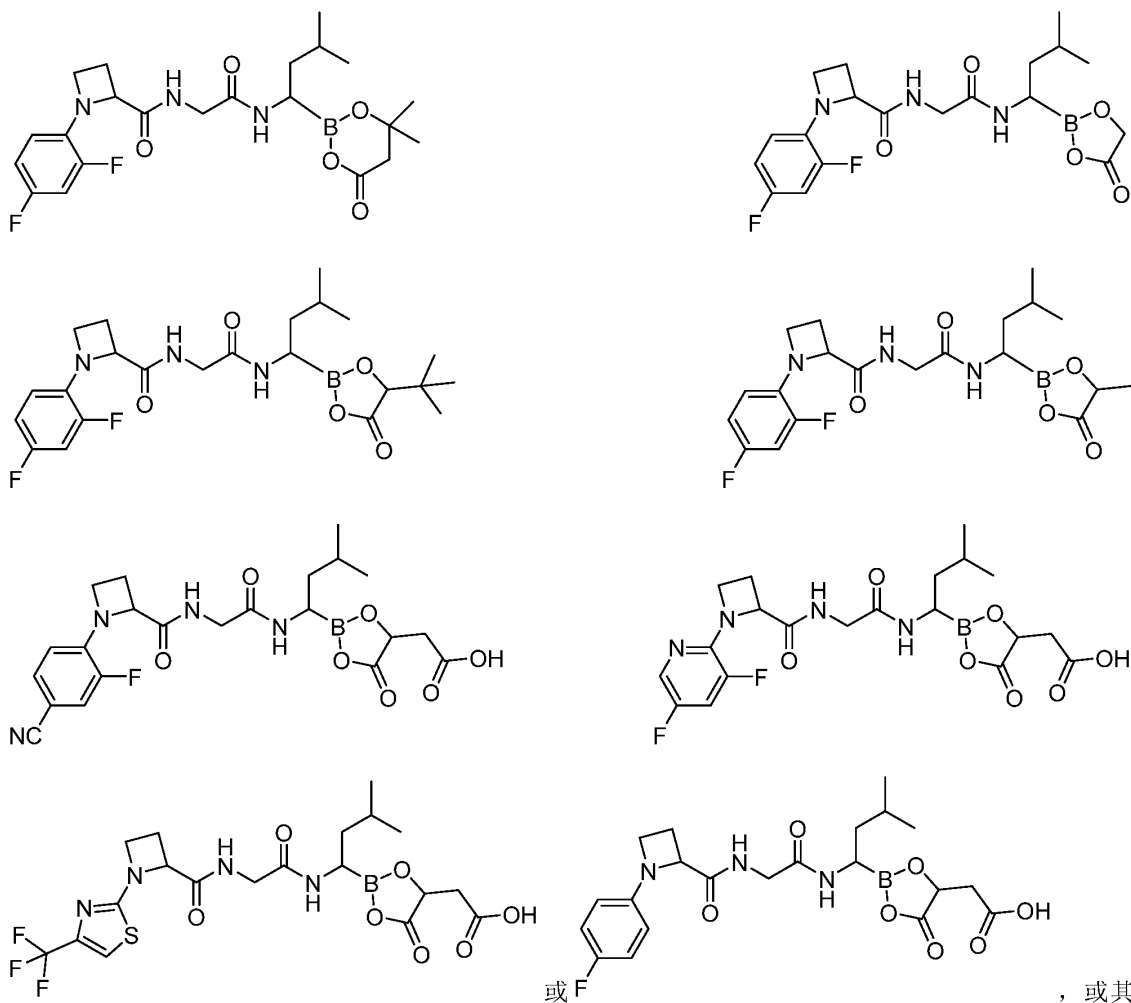
最优选地, R^a 选自甲基, R^b 选自氢, 或者 R^c 与 R^d 相互连接形成苯基。

14. 如权利要求 13 所述的式(I)化合物、或其药学上可接受的盐、其互变异构体、其立体异构体或其几何异构体, 其中结构单元



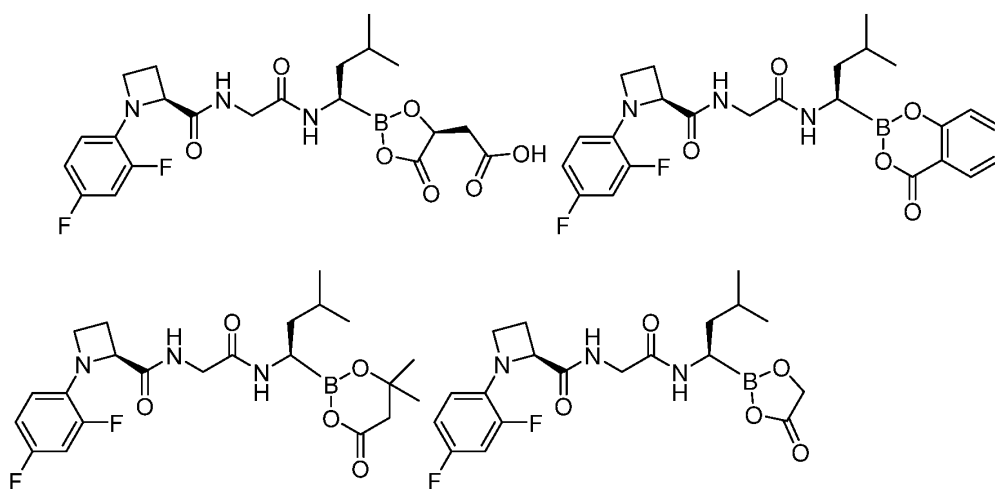
15. 如权利要求 1 所述的式(I)化合物、或其药学上可接受的盐、其互变异构体、其立体异构体或其几何异构体选自以下化合物:

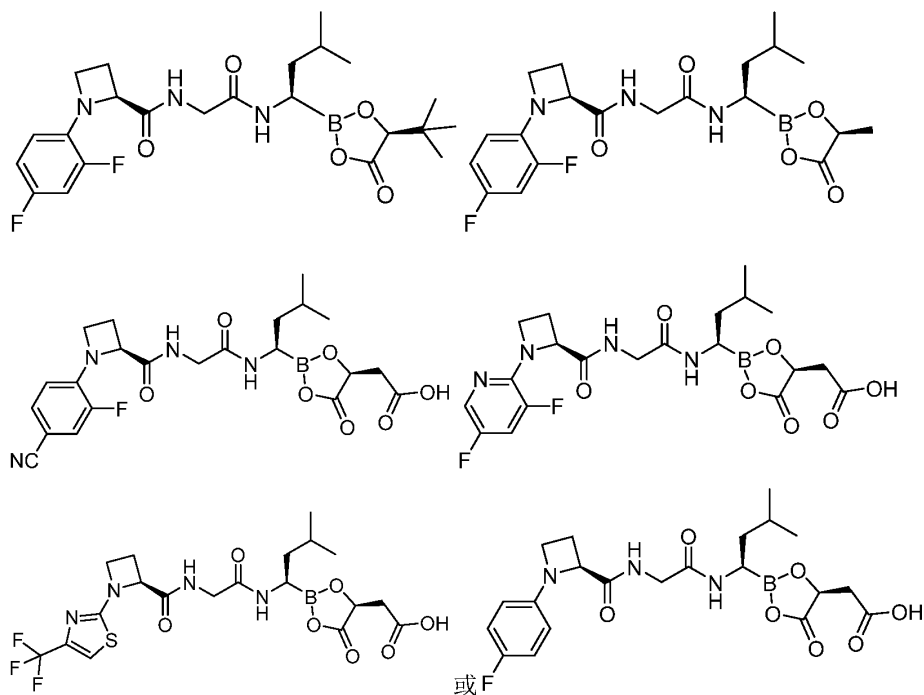




药学上可接受的盐、其互变异构体、其立体异构体或其几何异构体。

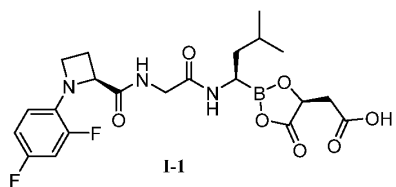
16. 如权利要求 1 所述的式(I)化合物、或其药学上可接受的盐、其互变异构体、其立体异构体或其几何异构体选自以下化合物：



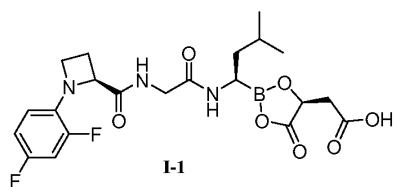


可接受的盐、其互变异构体或其几何异构体。

17. 一种化合物 **I-1** 的结晶，其特征在于，在使用 Cu K α 射线的 X-射线粉末衍射图谱中，以 2 θ 角度表示在 6.00、11.98、17.88、20.88、21.48 度处有衍射峰；优选地，以 2 θ 角度表示在 6.00、8.90、11.98、17.88、20.88、21.48、24.60、25.44 度处有衍射峰；更优选地，以 2 θ 角度表示在 6.00、8.90、11.98、13.70、16.50、17.88、20.88、21.48、24.60、25.44 度处有衍射峰；进一步优选地，以 2 θ 角度表示在 6.00、8.90、11.98、12.80、13.70、16.50、17.88、20.88、21.48、24.60、25.44、27.66、28.94、30.25 度处有衍射峰，



18. 一种化合物 **I-1** 的结晶，其特征在于：单斜晶系；空间群为 P 2₁；晶胞参数： $a = 24.4220(5) \text{ \AA}$ ， $b = 8.4507(2) \text{ \AA}$ ， $c = 24.4590(5) \text{ \AA}$ ， $\alpha = 90^\circ$ ， $\beta = 107.683(1)^\circ$ ， $\gamma = 90^\circ$ ； $Z = 8$



19. 一种药物组合物，其包含如权利要求 1-16 中任一项所述的式(I)化合物、或其药学上可接受的盐、其互变异构体、其立体异构体、其几何异构体，和/或如权利要求 17 或 18 所述的化合物 **I-1** 的结晶。

20. 一种治疗哺乳动物的多发性骨髓瘤的方法，所述方法包括对需要该治疗的哺乳动物，给予治疗有效量的如权利要求 1-16 中任一项所述的式(I)化合物、或其药学上可接受的盐、其互变异构体、其立体异构

体或其几何异构体，如权利要求 17 或 18 所述的化合物 **I-1** 的结晶，或如权利要求 19 所述的药物组合物。

21. 用于预防或治疗多发性骨髓瘤的如权利要求 1-16 中任一项所述的所述的式(I)化合物、或其药学上可接受的盐、其互变异构体、其立体异构体或其几何异构体，如权利要求 17 或 18 所述的化合物 **I-1** 的结晶，或如权利要求 19 所述的药物组合物。