

Wnt 通路抑制剂化合物

本申请要求于 2022 年 01 月 30 日提交到中国国家知识产权局、申请号为 202210115506.1、发明名称为“Wnt 通路抑制剂化合物”的中国专利申请的优先权，其全部内容均通过引用结合在本申请中。

技术领域

本发明涉及一种杂环化合物，具体地涉及一种高活性的 Wnt 通路抑制剂及其用途。

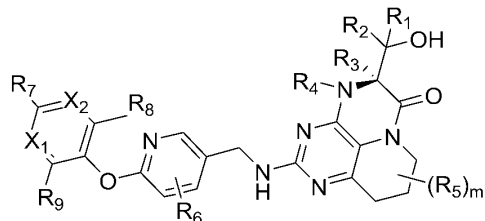
背景技术

Wnt/ β -catenin 信号转导通路是一条在生物进化中保守的通路。在正常的体细胞中， β -catenin 只是作为一种细胞骨架蛋白在胞膜处与 E-cadherin 形成复合体对维持同型细胞的黏附、防止细胞的移动发挥作用。当 Wnt 信号通路未被激活时，细胞质内的 β -catenin 被磷酸化，并与 APC、Axin 和 GSK3 β 等形成 β -catenin 降解复合物，从而启动泛素系统经蛋白酶体途径降解 β -catenin，使细胞质内的 β -catenin 维持在较低水平。当细胞受到 Wnt 信号刺激时，Wnt 蛋白与细胞膜上特异性受体 Frizzled 蛋白结合，激活后的 Frizzled 受体招募胞内 Dishevelled 蛋白，抑制 GSK3 β 等蛋白形成的 β -catenin 降解复合物的降解活性，稳定细胞质中游离状态的 β -catenin 蛋白。胞浆中稳定积累的 β -catenin 进入细胞核后结合 LEF/TCF 转录因子家族，启动下游靶基因（如 c-myc、c-jun, Cyclin D1 等）的转录。Wnt/ β -catenin 信号通路的过度激活与多种癌症（包括结肠癌、胃癌、乳腺癌等）的发生密切相关。例如结直肠癌中广泛存在 Wnt 经典信号通路的异常激活和 β -catenin 蛋白的核内积聚现象，而通过抑制 Wnt 信号通路活性可以抑制例如结肠癌等癌症的增殖。85% 以上的结直肠癌中均存在 APC 的突变，突变后的 APC 阻断 β -catenin 磷酸化降解，诱导结直肠癌的发生。此外，Axin 突变、 β -catenin 自身突变也可引起 β -catenin 的胞内聚集，活化 Wnt/ β -catenin 通路。

尽管已知抑制 Wnt 信号通路可以有效预防和/或治疗癌症、肿瘤、炎症性疾病、自身免疫性疾病和免疫介导性疾病，但目前现有技术中尚缺乏令人满意的有效的 Wnt 通路抑制剂化合物。因此，研究有效的 Wnt 通路抑制剂化合物，是现有技术中的需要。

发明内容

本发明的一个方面提供了一类具有式 I 结构的化合物或其药学上可接受的盐、同位素衍生物、立体异构体：



式I

其中，X₁、X₂同时为N，或者其中一个为N，另一个为CH；

R₁、R₂各自独立地表示氢、卤素、(C₁-C₆)烷基、卤代(C₁-C₆)烷基；

R₃表示氢、卤素、(C₁-C₆)烷基、卤代(C₁-C₆)烷基；

R₄表示氢、卤素、(C₁-C₆)烷基、卤代(C₁-C₆)烷基，或者R₄与R₂形成4-8元环；

R₅各自独立地表示氢、卤素、(C₁-C₆)烷基、卤代(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₈)环烷基、卤代(C₃-C₈)环烷基，或者连接在同一个碳原子上的两个R₅形成3-5元环；m为0、1、2或3；

R₆各自独立地表示氢、卤素、-CN、(C₁-C₆)烷基、卤代(C₁-C₆)烷基；

R₇表示氢、卤素、(C₁-C₆)烷基、卤代(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₈)环烷基、卤代(C₃-C₈)环烷基、-OR_a、-卤代OR_a、-SR_a、-卤代SR_a；

R₈表示氢、-(C₁-C₆)烷基、-卤代(C₁-C₆)烷基；

R₉表示卤素、(C₁-C₆)烷基、卤代(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₈)环烷基、卤代(C₃-C₈)环烷基、-(C₁-C₆)亚烷基CN、-卤代(C₁-C₆)亚烷基CN、-(C₃-C₈)亚环烷基CN、-卤代(C₃-C₈)亚环烷基CN、-NR_aR_a'、-(C₁-C₆)亚烷基NR_aR_a'、-卤代(C₁-C₆)亚烷基NR_aR_a'，其中R_a、R_a'可以和与之相连的N形成4-8元环；

R_a、R_a'各自独立地表示氢、(C₁-C₆)烷基、卤代(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₈)环烷基或者卤代(C₃-C₈)环烷基。

在本发明的一个实施方案中，R₄选自(C₁-C₆)烷基、卤代(C₁-C₆)烷基。

在本发明的一个实施方案中，R₅选自氢、卤素、(C₁-C₆)烷基、卤代(C₁-C₆)烷基。

在本发明的一个实施方案中，R₆为氢。

在本发明的一个实施方案中, X_1 、 X_2 同时为 N, R_9 选自 (C_1-C_6) 烷基、卤代 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_8) 环烷基、卤代 (C_3-C_8) 环烷基。

在本发明的一个实施方案中, 当 X_1 、 X_2 同时为 N 时, R_7 不是卤素。

在本发明的一个实施方案中, R_7 选自 (C_1-C_6) 烷基、卤代 (C_1-C_6) 烷基。

在本发明的一个实施方案中, R_5 为卤素。

在本发明的一个实施方案中, R_5 为氟。

在本发明的一个实施方案中, 当 X_1 、 X_2 同时为 N 时, R_9 表示卤素、 (C_1-C_6) 烷基、卤代 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_8) 环烷基、卤代 (C_3-C_8) 环烷基、 $-(C_1-C_6)$ 亚烷基 CN、 $-(C_1-C_6)$ 亚烷基 CN、 $-(C_3-C_8)$ 亚环烷基 CN、 $-(C_3-C_8)$ 亚环烷基 CN、 $-NR_aR_a'$ 、 $-(C_1-C_6)$ 亚烷基 NR_aR_a' 、 $-(C_1-C_6)$ 亚烷基 NR_aR_a' , 其中 R_a 、 R_a' 可以和与之相连的 N 形成 4-8 元环。

在本发明的一个实施方案中, 当 X_1 、 X_2 其中一个为 N, 另一个为 CH 时, R_9 表示卤素、 $-(C_1-C_6)$ 亚烷基 CN、 $-(C_1-C_6)$ 亚烷基 CN、 $-(C_3-C_8)$ 亚环烷基 CN、 $-(C_3-C_8)$ 亚环烷基 CN、 $-NR_aR_a'$ 、 $-(C_1-C_6)$ 亚烷基 NR_aR_a' 、 $-(C_1-C_6)$ 亚烷基 NR_aR_a' , 其中 R_a 、 R_a' 可以和与之相连的 N 形成 4-8 元环。

在本发明的一个实施方案中, 当 X_1 、 X_2 其中一个为 N, 另一个为 CH 时, R_9 表示 (C_1-C_6) 烷基、卤代 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_8) 环烷基、卤代 (C_3-C_8) 环烷基。

在本发明的另一个方面, 还提供了具有如下结构的化合物或其药学上可接受的盐、同位素衍生物、立体异构体, 所述化合物具有如下结构:

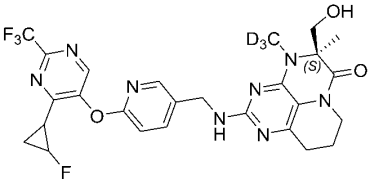
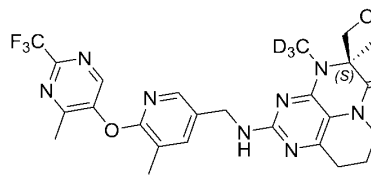
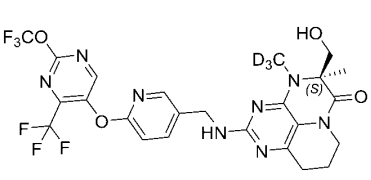
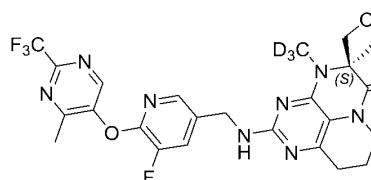
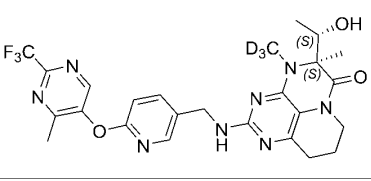
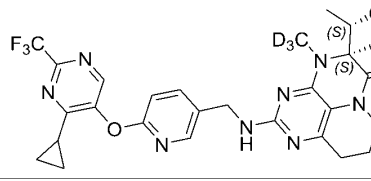
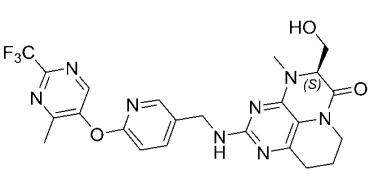
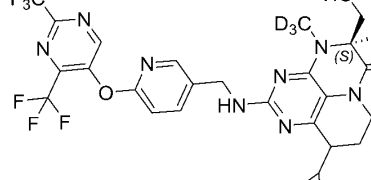
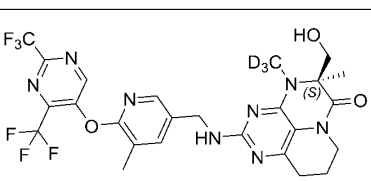
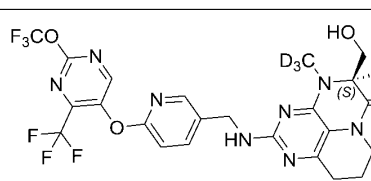
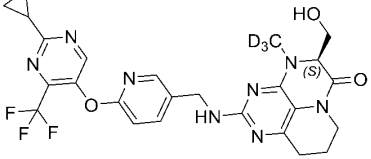
编号	化合物结构	编号	化合物结构
1		2	
3		4	

5		6	
7		8	
9		10	
11		12	
13		14	
15		16	
17		18	
19		20	

21		22	
23		24	
25		26	
27		28	
29		30	
31		32	
33		34	
35		36	
37		38	

39		40	
41		42	
43		44	
45		46	
47		48	
49		50	
51		52	
53		54	

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

69		70	
71		72	
73		74	
75		76	
77		78	
79			

在本发明的另一个方面，还提供了一种药物组合物，包含前述任一所述的化合物或其药学上可接受的盐、同位素衍生物、立体异构体，以及任选的可药用载体。

在本发明的又一个方面，还提供了前述化合物或其药学上可接受的盐、同位素衍生物、立体异构体或前述药物组合物在制备用于预防和/或治疗癌症、肿瘤、

炎症性疾病、自身免疫性疾病或免疫介导性疾病的药物中的用途。

特别注意的是，在本文中，当提及式 I 结构的“化合物”时，一般地还涵盖其立体异构体、非对映异构体、对映异构体、外消旋混合物和同位素衍生物。

本领域技术人员公知，一种化合物的盐、溶剂合物、水合物是化合物的替代性存在形式，它们都可以在一定条件下转化为所述化合物，因此，特别注意的是在本文中当提到式 I 结构的化合物时，一般地还包括它的可药用盐，进而还包括其溶剂合物和水合物。

相似地，在本文中当提到一种化合物时，一般地还包括其前药、代谢产物和氮氧化物。

本发明所述的可药用盐可使用例如以下的无机酸或有机酸而形成：“可药用盐”是指这样的盐，在合理的医学判断范围内，其适用于接触人和较低等动物的组织，而没有不适当的毒性、刺激性、过敏反应等，称得上合理的受益/风险比。可以在本发明化合物的最终分离和纯化期间原位制备所述盐，或单独通过将游离碱或游离酸与合适的试剂反应制备所述盐，如下概述。例如，游离碱功能可以与合适的酸反应。可药用的无机酸加成盐的示例是氨基与无机酸（例如，盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸）或有机酸（例如，醋酸、草酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸）形成的盐，或通过使用现有技术中的其他方法如离子交换形成的盐。其他可药用盐包括己二酸盐、海藻酸钠、抗坏血酸盐、天门冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、hernisulfate、庚酸盐、己酸盐、氢碘酸盐、2-羟基-乙磺酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、扑酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯丙酸盐、磷酸盐、苦味盐、新戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一酸盐、戊酸盐等。代表性碱金属或碱土金属盐包括钠、锂、钾、钙、镁等的盐。其他可药用盐包括（适当时）无毒铵盐、季铵盐和用反离子形成的胺阳离子，例如，卤化物、氢氧化物、羧酸盐、硫酸盐、磷酸

盐、硝酸盐、低级烷基磺酸盐和芳基磺酸盐。

本发明的可药用盐可通过常规方法制备，例如通过将本发明的化合物溶解于与水可混溶的有机溶剂（例如丙酮、甲醇、乙醇和乙腈），向其中添加过量的有机酸或无机酸水溶液，以使得盐从所得混合物中沉淀，从中除去溶剂和剩余的游离酸，然后分离所沉淀的盐。

本发明所述的前体或代谢物可以本领域公知的前体或代谢物，只要所述的前体或代谢物通过体内代谢转化形成化合物即可。例如“前药”是指本发明化合物的那些前药，在合理的医学判断范围内，其适用于接触人和更低等动物的组织，而没有不适当的毒性、刺激性、过敏反应等，称得上合理的受益/风险比并且对其预期用途有效。术语“前药”是指在体内迅速经转化产生上述式的母体化合物的化合物，例如通过在体内代谢，或本发明化合物的 N-去甲基化。

本发明所述的“溶剂合物”意指本发明化合物与一个或多个溶剂分子(无论有机的还是无机的)的物理缔合。该物理缔合包括氢键。在某些情形中，例如当一个或多个溶剂分子纳入结晶固体的晶格中时，溶剂化物将能够被分离。溶剂化物中的溶剂分子可按规则排列和/或无序排列存在。溶剂合物可包含化学计量或非化学计量的溶剂分子。“溶剂合物”涵盖溶液相和可分离的溶剂合物。示例性溶剂合物包括但不限于水合物、乙醇合物、甲醇合物和异丙醇合物。溶剂化方法是本领域公知的。

本发明所述的“立体异构”分为构象异构和构型异构，构型异构还可分为顺反异构和旋光异构（即光学异构），构象异构是指具有一定构型的有机物分子由于碳、碳单键的旋转或扭曲而使得分子各原子或原子团在空间产生不同的排列方式的一种立体异构现象，常见的有烷烃和环烷烃类化合物的结构，如环己烷结构中出现的椅式构象和船式构象。“立体异构体”是指当本发明化合物含有一个或多个不对称中心，因而可作为外消旋体和外消旋混合物、单一对映异构体、非对映异构体混合物和单一非对映异构体。本发明化合物有不对称中心，每个不对称中心会产生两个光学异构体，本发明的范围包括所有可能的光学异构体和非对映异构体混合物和纯的或部分纯的化合物。本发明所述的化合物可以以互变异构体形式存在，其通过一个或多个双键位移而具有不同的氢的连接点。例如，酮和它的烯

醇形式是酮-烯醇互变异构体。各互变异构体及其混合物都包括在本发明的化合物中。所有式(I)化合物的对映异构体、非对映异构体、外消旋体、内消旋体、顺反异构体、互变异构体、几何异构体、差向异构体及其混合物等,均包括在本发明范围内。

本发明的“同位素衍生物”是指在本文中化合物被同位素标记的分子。通常用作同位素标记的同位素是:氢同位素, ^2H 和 ^3H ;碳同位素: ^{11}C , ^{13}C 和 ^{14}C ;氯同位素: ^{35}Cl 和 ^{37}Cl ;氟同位素: ^{18}F ;碘同位素: ^{123}I 和 ^{125}I ;氮同位素: ^{13}N 和 ^{15}N ;氧同位素: ^{15}O , ^{17}O 和 ^{18}O 和硫同位素 ^{35}S 。这些同位素标记化合物可以用来研究药用分子在组织中的分布情况。尤其是氚 ^3H 和碳 ^{13}C ,由于它们容易标记且方便检测,运用更为广泛。某些重同位素,比如重氢(^2H),的取代能增强代谢的稳定性,延长半衰期从而达到减少剂量的目而提供疗效优势的。同位素标记的化合物一般从已被标记的起始物开始,用已知的合成技术象合成非同位素标记的化合物一样来完成其合成。

本发明还提供了本发明化合物在制备用于预防和/或治疗癌症、肿瘤、炎症性疾病、自身免疫性疾病或免疫介导性疾病的药物中的用途。

此外,本发明提供了用于预防和/或治疗癌症、肿瘤、炎症性疾病、自身免疫性疾病、神经退行性疾病、注意力相关疾病或免疫介导性疾病的药物组合物,其包含本发明化合物作为活性成分。所述药物组合物可任选地包含可药用的载体。

此外,本发明提供了一种预防和/或治疗癌症、肿瘤、炎症性疾病、自身免疫性疾病、神经退行性疾病、注意力相关疾病或免疫介导性疾病的方法,其包括向有此需要的哺乳动物施用本发明式I结构的化合物或其药学上可接受的盐、同位素衍生物、立体异构体或者本发明的药物组合物。

炎症性疾病、自身免疫性疾病和免疫介导性疾病的代表性实例可包括但不限于,关节炎、类风湿性关节炎、脊柱关节炎、痛风性关节炎、骨关节炎、幼年型关节炎、其他关节炎性病症、狼疮、系统性红斑狼疮(SLE)、皮肤相关疾病、银屑病、湿疹、皮炎、过敏性皮炎、疼痛、肺病、肺部炎症、成人呼吸窘迫综合征(ARDS)、肺结节病、慢性肺部炎症性疾病、慢性阻塞性肺病(COPD)、心血管疾病、动脉粥样硬化、心肌梗塞、充血性心力衰竭、心肌缺血再灌注损伤、

炎性肠病、克罗恩病、溃疡性结肠炎、肠易激综合征、哮喘、干燥综合征、自身免疫甲状腺疾病、荨麻疹（风疹）、多发性硬化、硬皮症、器官移植排斥、异种移植、特发性血小板减少性紫癜（ITP）、帕金森病、阿尔兹海默病、糖尿病相关疾病、炎症、盆腔炎性疾病、过敏性鼻炎、过敏性支气管炎、过敏性鼻炎、白血病、淋巴瘤、B细胞淋巴瘤、T细胞淋巴瘤、骨髓瘤、急性淋巴性白血病（ALL）、慢性淋巴性白血病（CLL）、急性髓性白血病（AML）、慢性髓性白血病（CML）、毛细胞白血病、何杰金氏病、非何杰金淋巴瘤、多发性骨髓瘤、骨髓增生异常综合征（MDS）、骨髓增生性肿瘤（MPN）、弥漫性大B细胞淋巴瘤和滤泡性淋巴瘤。

癌症或肿瘤的代表性实例可包括但不限于，皮肤癌、膀胱癌、卵巢癌、乳腺癌、胃癌、胰腺癌、前列腺癌、结肠癌、肺癌、骨癌、脑癌、神经细胞瘤、直肠癌、结肠癌、家族性腺瘤性息肉性癌、遗传性非息肉性结直肠癌、食管癌、唇癌、喉癌、下咽癌、舌癌、唾液腺癌、胃癌、腺癌、甲状腺髓样癌、乳头状甲状腺癌、肾癌、肾实质癌、卵巢癌、宫颈癌、子宫体癌、子宫内膜癌、绒毛膜癌、胰腺癌、前列腺癌、睾丸癌、泌尿癌、黑素瘤、脑肿瘤诸如成胶质细胞瘤、星形细胞瘤、脑膜瘤、成神经管细胞瘤和外周神经外胚层肿瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、急性淋巴性白血病（ALL）、慢性淋巴性白血病（CLL）、急性骨髓性白血病（AML）、慢性粒细胞白血病（CML）、成人T细胞白血病淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤（DLBCL）、肝细胞癌、胆囊癌、支气管癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、多发性骨髓瘤、基底细胞瘤、畸胎瘤、成视网膜细胞瘤、脉络膜黑素瘤、精原细胞瘤、横纹肌肉瘤、颅咽管瘤、骨肉瘤、软骨肉瘤、肌肉瘤、脂肪肉瘤、纤维肉瘤、尤因肉瘤或浆细胞瘤。

当将本发明化合物或其可药用盐与另外的用于治疗癌症或肿瘤的抗癌剂或免疫检查点抑制剂组合施用，本发明化合物或其可药用盐可提供增强的抗癌作用。

用于治疗癌症或肿瘤的抗癌剂的代表性实例可包括但不限于细胞信号转导抑制剂、苯丁酸氮芥、美法仑、环磷酰胺、异环磷酰胺、白消安、卡莫司汀、洛莫司汀、链脲佐菌素、顺铂、卡铂、奥沙利铂、达卡巴嗪、替莫唑胺、丙卡巴肼、甲氨蝶呤、氟尿嘧啶、阿糖胞苷、吉西他滨、巯基嘌呤、氟达拉滨、长春碱、长

春新碱、长春瑞滨、紫杉醇、多西紫杉醇、拓扑替康、伊立替康、依托泊苷、曲贝替定、更生霉素、多柔比星、表柔比星、道诺霉素、米托蒽醌、博来霉素、丝裂霉素 C、伊沙匹隆、他莫昔芬、氟他胺、戈那瑞林类似物、甲地孕酮、强的松、地塞米松、甲泼尼龙、沙利度胺、干扰素 α 、亚叶酸钙、西罗莫司、西罗莫司脂化物、依维莫司、阿法替尼、alisertib、amuvatinib、阿帕替尼、阿西替尼、硼替佐米、波舒替尼、布立尼布、卡博替尼、西地尼布、crenolanib、克卓替尼、达拉菲尼、达可替尼、达努塞替、达沙替尼、多维替尼、厄洛替尼、foretinib、ganetespib、吉非替尼、依鲁替尼、埃克替尼、伊马替尼、iniparib、拉帕替尼、lenvatinib、linifanib、linsitinib、马赛替尼、mometinib、莫替沙尼、来那替尼、尼罗替尼、niraparib、oprozomib、olaparib、帕唑帕尼、pictilisib、普纳替尼、quizartinib、瑞格菲尼、rigosertib、rucaparib、鲁索利替尼、塞卡替尼、saridegib、索拉非尼、舒尼替尼、替拉替尼、tivatinib、替沃扎尼、托法替尼、曲美替尼、凡德他尼、维利帕尼、威罗菲尼、维莫德吉、volasertib、阿仑单抗、贝伐单抗、贝伦妥单抗维多汀、卡妥索单抗、西妥昔单抗、地诺单抗、吉安珠单抗、伊匹单抗、尼妥珠单抗、奥法木单抗、帕尼单抗、利妥昔单抗、托西莫单抗、曲妥珠单抗、PI3K 抑制剂、CSF1R 抑制剂、A2A 和/或 A2B 受体拮抗剂、IDO 抑制剂、抗 PD-1 抗体、抗 PD-L1 抗体、LAG3 抗体、TIM-3 抗体及抗 CTLA-4 抗体，或其任意组合。

当将本发明化合物或其可药用盐与另外的用于治疗炎症性疾病、自身免疫性疾病和免疫介导性疾病的的治疗剂组合施用，本发明化合物或其可药用盐可提供增强的治疗作用。

用于治疗炎症性疾病、自身免疫性疾病和免疫介导性疾病的的治疗剂的代表性实例可包括但不限于，甾体药物（例如，强的松、氢化泼尼松、甲基氢化泼尼松、可的松、羟基可的松、倍他米松、地塞米松等）、甲氨蝶呤、来氟米特、抗 TNF α 剂（例如，依那西普、英夫利昔单抗、阿达利单抗等）、钙调神经磷酸酶抑制剂（例如，他克莫司、吡美莫司等）和抗组胺药（例如，苯海拉明、羟嗪、氯雷他定、依巴斯汀、酮替芬、西替利嗪、左西替利嗪、非索非那定等），并且选自其中的至少一种或多种治疗剂可包含于本发明药物组合物中。

本发明的化合物或其可药用盐可作为活性成分施用。活性成分的剂量可根据多个相关因素（例如待治疗对象的情况、疾病类型和严重性、施用速率和医生意

见) 进行调整。在某些情况下, 小于以上剂量的量可能是合适的。如果不引起有害的副作用则可使用大于以上剂量的量并且该量可以每天以分次剂量施用。

除此之外, 本发明还提供了一种预防和/或治疗肿瘤、癌症、病毒感染、器官移植排斥、神经退行性疾病、注意力相关疾病或自身免疫性疾病的方法, 其包括向有此需要的哺乳动物施用本发明的化合物或本发明的化合物或药物组合物。

可根据常规方法中的任何一种将本发明药物组合物配制成用于口服施用或肠胃外施用(包括肌内、静脉内和皮下途径、瘤内注射)的剂型, 例如片剂、颗粒、粉末、胶囊、糖浆、乳剂、微乳剂、溶液或混悬液。

用于口服施用的本发明药物组合物可通过将活性成分与例如以下的载体混合来制备: 纤维素、硅酸钙、玉米淀粉、乳糖、蔗糖、右旋糖、磷酸钙、硬脂酸、硬脂酸镁、硬脂酸钙、明胶、滑石、表面活性剂、助悬剂、乳化剂和稀释剂。

在本发明的注射施用的药物组合物中采用的载体的实例可以是水、盐溶液、葡萄糖溶液、葡萄糖样溶液(glucose-like solution)、醇、二醇、醚(例如, 聚乙二醇 400)、油、脂肪酸、脂肪酸酯、甘油酯、表面活性剂、助悬剂和乳化剂。

本发明描述示例性实施方案的过程中, 本发明的其它特征将变得显而易见, 给出所述实施方案用于说明本发明而不意欲成为其限制, 以下实施例使用本发明所公开的方法制备、分离和表征。

可以用有机合成领域的技术人员已知的多种方式来制备本发明的化合物, 可使用下述方法以及有机合成化学领域中已知的合成方法或通过本领域技术人员所了解的其变化形式来合成本发明化合物。优选方法包括但不限于下文所述的这些。在适用于所使用试剂盒材料和适用于所实现转变的溶剂或溶剂混合物中实施反应。有机合成领域的技术人员将理解, 分子上存在的官能性与所提出的转变一致。这有时需要加以判断改变合成步骤的顺序或原料以获得期望的本发明化合物。

具体实施方式

术语

如果无另外说明, 用于本发明申请, 包括说明书和权利要求书中的术语, 定义如下。如果无另外说明, 使用质谱、核磁、HPLC、蛋白化学、生物化学、重

组 DNA 技术和药理常规方法。在本申请中, 若无另外说明, 使用“或”或“和”指“和/或”。

在说明书和权利要求书中, 给定化学式或名称应涵盖其所有立体异构体和光学异构体及其中存在上述异构体的外消旋体。除非另外指明, 否则所有手性(对映异构体和非对映异构体)和外消旋形式均在本发明范围内。所述化合物中还可存在 C=C 双键、C=N 双键、环系统等的多种几何异构体, 且所有上述稳定异构体均涵盖于本发明内。本发明描述了本发明化合物的顺式-和反式-(或 E-和 Z-) 几何异构体, 且其可分离成异构体的混合物或分开的异构体形式。本发明化合物可以光学活性或外消旋形式加以分离。用于制备本发明化合物和其中制备的中间体的所有方法均视为本发明的部分。在制备对映异构体或非对映异构体产物时, 其可通过常规方法(例如通过色谱或分段结晶)进行分离。取决于方法条件, 以游离(中性)或盐形式获得本发明的终产物。这些终产物的游离形式和盐均在本发明的范围内。如果需要的话, 则可将化合物的一种形式转化成另一种形式。可将游离碱或酸转化成盐; 可将盐转化成游离化合物或另一种盐; 可将本发明异构体化合物的混合物分离成单独的异构体。本发明化合物、其游离形式和盐可以多种互变异构体形式存在, 其中氢原子转置到分子的其它部分上且由此分子的原子之间的化学键发生重排。应当理解的是, 可存在的所有互变异构体形式均包括在本发明内。

除非另有定义, 本发明的取代基的定义是各自独立而非互相关联的, 例如(列举而非穷举), 在一个方面, 对于取代基中 R^a (或者 $R^{a'}$) 而言, 其在不同的取代基的定义中是各自独立的。具体而言, 对于 R^a (或者 $R^{a'}$) 在一种取代基中选择一种定义时, 并不意味着该 R^a (或者 $R^{a'}$) 在其他取代基中都具有该相同的定义。更具体而言, 例如(仅列举非穷举) 对于 $NR^aR^{a'}$ 中, 当 R^a (或者 $R^{a'}$) 的定义选自氢时, 其并不意味着在 $-C(O)-NR^aR^{a'}$ 中, R^a (或者 $R^{a'}$) 必然为氢。在另一个方面, 当某一个取代基中存在多于一个 R^a (或者 $R^{a'}$) 时, 这些 R^a (或者 $R^{a'}$) 也是各自独立的。例如, 在取代基 $-(CR^aR^{a'})_m-O-(CR^aR^{a'})_n-$ 中, 在 $m+n$ 大于等于 2 的情况下, 其中的 $m+n$ 个 R^a (或者 $R^{a'}$) 是各自独立的, 它们可以具有相同或者不同的含义。

除非另有定义, 否则当取代基被标注为“任选取代的”时, 所述取代基选自例如以下取代基, 诸如烷基、环烷基、芳基、杂环基、卤素、羟基、烷氧基、氧代、

烷酰基、芳基氧基、烷酰基氧基、氨基、烷基氨基、芳基氨基、芳基烷基氨基、二取代的氨基(其中 2 个氨基取代基选自烷基、芳基或芳基烷基)、烷酰基氨基、芳酰基氨基、芳烷酰基氨基、取代的烷酰基氨基、取代的芳基氨基、取代的芳烷酰基氨基、硫基、烷基硫基、芳基硫基、芳基烷基硫基、芳基硫羰基、芳基烷基硫羰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、芳基烷基磺酰基、氨基磺酰基例如-SO₂NH₂、取代的磺酰氨基、硝基、氰基、羧基、氨基甲酰基例如-CONH₂、取代的氨基甲酰基例如-CONH 烷基、-CONH 芳基、-CONH 芳基烷基或在氮上具有两个选自烷基、芳基或芳基烷基的取代基的情况、烷氧基羰基、芳基、取代的芳基、胍基、杂环基,例如吡啶基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡咯烷基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、高哌嗪基等和取代的杂环基。

本文使用的术语“烷基”或“亚烷基”意欲包括具有指定碳原子数的支链和直链饱和脂肪族烃基团。例如,“C₁-C₆ 烷基”表示具有 1 个至 6 个碳原子的烷基。烷基的实例包括但不限于甲基(Me)、乙基(Et)、丙基(例如正丙基和异丙基)、丁基(例如正丁基、异丁基、叔丁基)和戊基(例如正戊基、异戊基、新戊基)。在本文中,烷基优选为具有 1 至 6 个、1 至 4 个、更优选具有 1 至 3 个碳原子的烷基。

术语“烯基”表示含一个或多个双键且通常长度为 2 至 20 个碳原子的直链或支链的烃基。例如,“C₂-C₆ 烯基”含有两个至六个碳原子。烯基包括但不限于例如乙烯基、丙烯基、丁烯基、1-甲基-2-丁烯-1-基等。

术语“炔基”表示含一个或多个三键且通常长度为 2 至 20 个碳原子的直链或支链的烃基。例如,“C₂-C₆ 炔基”含有两个至六个碳原子。代表性炔基包括但不限于例如乙炔基、1-丙炔基、1-丁炔基等。

术语“烷氧基”或“烷基氧基”是指-O-烷基。“C₁-C₆ 烷氧基”(或烷基氧基)意欲包括 C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆ 烷氧基。烷氧基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基(例如正丙氧基和异丙氧基)和叔丁氧基。在本文中,烷氧基优选为具有 1 至 6 个、更优选具有 1 至 4 个碳原子的烷氧基。类似地,“烷基硫基”或“硫硫基”表示具有指定数量碳原子的经硫桥连接的如上文所定义的烷基;例如甲基-S-和乙基-S-。

术语“羰基”是指由碳和氧两种原子通过双键连接而成的有机官能团(C=O)。

术语“芳基”,单独或作为较大部分诸如“芳烷基”、“芳基烷氧基”或“芳基氧基烷基”的部分,是指具有总计 5 至 12 个环成员的单环、二环或三环的环系统,其

中所述系统中的至少一个环为芳族的且其中所述系统中的每个环含有3至7个环成员。在本发明的某些实施方案中，“芳基”是指芳族环系统，其包括但不限于苯基、联苯基、茚满基、1-萘基、2-萘基和四氢萘基。术语“芳烷基”或“芳基烷基”是指连接至芳基环的烷基残基，其非限制性实例包括苄基、苯乙基等。稠合的芳基可在环烷基环或芳族环的合适位置上连接至另一基团。从环系统中画出的虚线表明键可连接至任意合适的环原子。

术语“环烷基”是指单环或二环的环状烷基。单环的环状烷基指C₃-C₈的环状烷基，包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基和降莰烷基。支化环烷基诸如1-甲基环丙基和2-甲基环丙基包括在“环烷基”的定义中。二环的环状烷基包括桥环、螺环或稠环的环烷基。在本文中，环烷基优选为具有3至8个、更优选具有3至6个碳原子的环烷基。

术语“环烯基”是指单环或二环的环状烯基。单环的环状烯基指C₃-C₈的环状烯基，包括但不限于环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环己烯基和降莰烯基。支化环烯基诸如1-甲基环丙烯基和2-甲基环丙烯基包括在“环烯基”的定义中。二环的环状烯基包括桥环、螺环或稠环的环状烯基。

“卤代”或“卤素”包括氟、氯、溴和碘。“卤代烷基”意欲包括具有指定碳原子数且取代有1个或多个卤素的支链和直链饱和脂族烃基团。卤代烷基的实例包括但不限于氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、三氯甲基、五氟乙基、五氯乙基、2,2,2-三氟乙基、七氟丙基和七氯丙基。卤代烷基的实例还包括意欲包括具有指定碳原子数且取代有1个或多个氟原子的支链和直链饱和脂族烃基团的“氟烷基”。类似地，“卤代环烷基”意欲包括具有指定碳原子数且取代有1个或多个卤素的支环烷基。

“卤代烷氧基”或“卤代烷基氧基”表示具有指定数量碳原子的经氧桥连接的如上文所定义的卤代烷基。例如，“卤代C₁-C₆烷氧基”意欲包括C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆卤代烷氧基。卤代烷氧基的实例包括但不限于三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基和五氟乙氧基。类似地，“卤代烷基硫基”或“硫代卤代烷氧基”表示具有指定数量碳原子的经硫桥连接的如上文所定义的卤代烷基；例如三氟甲基-S-和五氟乙基-S-。

本文中所述-卤代(C₁-C₆)亚烷基 CN、-卤代(C₃-C₈)亚环烷基 CN、-卤代(C₁-C₆)亚烷基 NR_aR_a'等意指被任意卤代的-(C₁-C₆)亚烷基 CN、-(C₃-C₈)亚环烷基 CN、

-(C₁-C₆)亚烷基 NR_aR_a'。

本公开内容中，当提到一些取代基团时使用 C_{x1}-C_{x2} 的表述，这表示所述取代基团中的碳原子数可以是 x₁ 至 x₂ 个。例如，C₀-C₈ 表示所述基团含有 0、1、2、3、4、5、6、7 或 8 个碳原子，C₁-C₈ 表示所述基团含有 1、2、3、4、5、6、7 或 8 个碳原子，C₂-C₈ 表示所述基团含有 2、3、4、5、6、7 或 8 个碳原子，C₃-C₈ 表示所述基团含有 3、4、5、6、7 或 8 个碳原子，C₄-C₈ 表示所述基团含有 4、5、6、7 或 8 个碳原子，C₀-C₆ 表示所述基团含有 0、1、2、3、4、5 或 6 个碳原子，C₁-C₆ 表示所述基团含有 1、2、3、4、5 或 6 个碳原子，C₂-C₆ 表示所述基团含有 2、3、4、5 或 6 个碳原子，C₃-C₆ 表示所述基团含有 3、4、5 或 6 个碳原子。

本公开内容中，当提到环状基团（例如芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基）时使用“x₁-x₂ 元环”的表述，这表示该基团的环原子数可以是 x₁ 至 x₂ 个。例如，所述 3-12 元环状基团可以是 3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12 元环，其环原子数可以是 3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12 个；3-6 元环表示该环状基团可以是 3、4、5 或 6 元环，其环原子数可以是 3、4、5 或 6 个；3-8 元环表示该环状基团可以是 3、4、5、6、7 或 8 元环，其环原子数可以是 3、4、5、6、7 或 8 个；3-9 元环表示该环状基团可以是 3、4、5、6、7、8 或 9 元环，其环原子数可以是 3、4、5、6、7、8 或 9 个；4-7 元环表示该环状基团可以是 4、5、6 或 7 元环，其环原子数可以是 4、5、6 或 7 个；5-8 元环表示该环状基团可以是 5、6、7 或 8 元环，其环原子数可以是 5、6、7 或 8 个；5-12 元环表示该环状基团可以是 5、6、7、8、9、10、11 或 12 元环，其环原子数可以是 5、6、7、8、9、10、11 或 12 个；6-12 元环表示该环状基团可以是 6、7、8、9、10、11 或 12 元环，其环原子数可以是 6、7、8、9、10、11 或 12 个。所述环原子可以是碳原子或杂原子，例如选自 N、O 和 S 的杂原子。当所述环是杂环时，所述杂环可以含有 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10 或更多个环杂原子，例如选自 N、O 和 S 的杂原子。

本公开内容中，一个或更多个卤素可以各自独立地选自氟、氯、溴和碘。

术语“杂芳基”意指稳定的指定数目的单环或多环含有杂原子的芳香基团，优选为 3 元、4 元、5 元、6 元、或 7 元芳香单环或芳香二环或 7 元、8 元、9 元、10 元、11 元、12 元芳香多环杂环，其为完全不饱和的或部分不饱和的，且其含有碳原子和 1 个、2 个、3 个或 4 个独立地选自 N、O 和 S 的杂原子；且包括任

何以下多环基团,其中上文所定义的任意杂环与苯环稠合。本文中的杂芳基优选为5至12元杂芳基。氮和硫杂原子可任选地被氧化。氮原子为取代的或未取代的(即N或NR,其中R为H或如果被定义,则为另一取代基)。杂环可在得到稳定结构的任何杂原子或碳原子处连接至其侧基。如果所得化合物是稳定的,则本文所述的杂环基可在碳或氮原子上被取代。杂环中的氮可任选地被季铵化。优选地,当杂环中S和O原子的总数超过1时,则这些杂原子彼此不相邻。优选地,杂环中S和O原子的总数不大于1。当使用术语“杂环”时,其意欲包括杂芳基。芳杂基的实施例包括但不限于吡啶基、氮杂环丁基、吡辛因基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并硫代呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并噁唑啉基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并异噁唑基、苯并异噻唑基、苯并咪唑啉基、卟啉基、4aH-卟啉基、卟啉基、色满基、色烯基、噌啉基、十氢喹啉基、2H,6H-1,5,2-二噻嗪基、二氢呋喃并[2,3-b]四氢呋喃基、呋喃基、呋喃基、咪唑烷基、咪唑啉基、咪唑基、1H-吡唑基、咪唑并吡啶基、假吡啶基(indolenyl)、二氢吡啶基、吡啶基、3H-吡啶基、靛红酰基(isatinoyl)、异苯并呋喃基、异色满基、异吡唑基、异二氢吡啶基、异吡啶基、异喹啉基、异噻唑基、异噻唑并吡啶基、异噁唑基、异噁唑并吡啶基、亚甲基二氧基苯基、吗啉基、二氮杂萘基、八氢异喹啉基、噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、噁唑烷基、噁唑基、噁唑并吡啶基、噁唑烷基、萘嵌间二氮杂苯基、羟吡啶基、嘧啶基、菲啶基、菲咯啉基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噻嗪基、吩噻嗪基、酞嗪基、哌嗪基、哌啶基、哌啶酮基、4-哌啶酮基、胡椒基、喋啶基、嘌呤基、吡喃基、吡嗪基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡唑并吡啶基、吡唑基、哒嗪基、吡啶并噁唑基、吡啶并咪唑基、吡啶并噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、吡咯啉基、2-吡咯烷酮基、2H-吡咯基、吡咯基、喹唑啉基、喹啉基、4H-喹啉基、喹啉基、奎宁环基、四唑基、四氢呋喃基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基、6H-1,2,5-噻二嗪基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻蒎基、噻唑基、噻吩基、噻唑并吡啶基、噻吩并噻唑基、噻吩并噁唑基、噻吩并咪唑基、噻吩基、三嗪基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基和咕吨基、喹啉基、异喹啉基、酞嗪基、喹唑啉基、吡啶基、异吡啶基、二氢吡啶基、1H-吡唑基、苯并咪唑基、1,2,3,4-四氢喹啉基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、5,6,7,8-四氢-喹啉基、2,3-二氢-苯并呋喃基、色满基、1,2,3,4-四氢-喹啉基

和 1,2,3,4-四氢-喹唑啉基。术语“杂芳基”还可以包括由上述所定义的“芳基”与单环“杂芳基”所形成的联芳基结构，例如但不限于“-苯基联吡啶基-”、“-苯基联嘧啶基-”、“-吡啶基联苯基-”、“-吡啶基联嘧啶基-”、“-嘧啶基联苯基-”；其中本发明还包括含有例如上述杂环的稠环和螺环化合物。

本文使用的术语“杂环烷基”指的是一个单环杂环烷基体系，或为一个二环杂环烷基体系，同时还包括螺杂环或桥杂环烷基。本发明中，单环的杂环烷基指的是 3-8 元、且至少含一个选自 O、N、S 和 P 的杂原子的饱和或不饱和但不为芳香性的环状烷基体系。二环杂环烷基体系指的是一个杂环烷基稠合到一个苯基、或一个环烷基、或一个环烯基、或一个杂环烷基、或一个杂芳基上而形成的二环体系。

本文使用的术语“桥环烷基”指的是共用两个或两个以上碳原子的多环化合物。可分为二环桥环烷基及多环桥环烷基。前者由两个脂环共用两个以上碳原子所构成；后者是由三个以上的环组成的桥环烷基。

本文使用的术语“螺环烷基”指的是单环之间共用一个碳原子（称螺原子）的多环烷基。

本文使用的术语“桥环杂基”指的是共用两个或两个以上原子的多环化合物，该环中至少含一个选自 O、N 和 S 原子的杂原子。可分为二环桥环杂基及多环桥环杂基。

本文使用的术语“杂螺环基”指的是单环之间共用一个碳原子（称螺原子）的多环烷基，该环中至少含一个选自 O、N 和 S 原子的杂原子。

本文中所用的术语“取代”意指至少一个氢原子被非氢基团替代，条件是维持正常化合价且所述取代得到稳定的化合物。本文所用的环双键为在两个相邻环原子之间形成的双键（例如 C=C、C=N 或 N=N）。

在本发明化合物上存在氮原子（例如胺）的情形下，可通过使用氧化剂（例如 mCPBA 和/或过氧化氢）进行处理来将这些氮原子转化成 N-氧化物以获得本发明的其它化合物。因此，所显示和要求保护的氮原子视为均涵盖所显示氮及其 N-氧化物以获得本发明衍生物。

当任何变量在化合物的任何组成或式中出现一次以上时，其每次出现时的定义均独立于其在其它每种情况下出现时的定义。因此，例如如果显示基团取代有 0-3 个 R，则所述基团可任选地取代有至多三个 R 基团，且在每次出现时 R 独立

地选自 R 的定义。此外，取代基和/或变量的组合仅在上述组合可产生稳定的化合物时才容许存在。

本文使用的术语“患者”是指通过本发明的方法进行治疗的有机体。这类有机体优选包括但不限于哺乳动物(例如鼠类、猿、猴、马、牛、猪、犬、猫等)且最优选是指人类。

本文使用的术语“有效量”意指将会引起例如研究人员或临床医师所寻求的组织、系统、动物或人的生物学或医学响应的药物或药剂(即本发明化合物)的量。此外，术语“治疗有效量”意指这样的量：与未接受上述量的相应受试者相比，所述量导致改善的治疗、治愈、预防或减轻疾病、病症或副作用，或降低在疾病或病症的进展速度。有效量可以一个或多个给药、施用或剂量给予且不意欲被特定的制剂或给药途径限制。该术语还包括在其范围内的增强正常生理机能的有效量。

本文使用的术语“治疗”包括导致改善病症、疾病、障碍等的任何效果，例如减轻、减少、调节、改善或消除，或改善其症状。

术语“药用”或“可药用”在本文中用于指如下那些化合物、物质、组合物和/或剂型：在合理医学判断的范围内，其适于与人类和动物的组织接触使用而无过高毒性、刺激性、过敏反应和/或其它问题或并发症，并与合理的益处/风险比相称。

本文使用的短语“药用载体”意指药用物质、组合物或媒介物，诸如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、制造助剂(例如润滑剂、滑石、硬脂酸镁、硬脂酸钙或硬脂酸锌或硬脂酸)或溶剂包囊物质，其涉及将主题化合物从一个器官或身体的部分携带或运送至另一个器官或身体的部分。每种载体在与制剂的其它成分相容和对患者无害的意义上必须是“可接受的”。

术语“药物组合物”意指包含本发明化合物与至少一种其它可药用载体的组合物。“可药用载体”是指本领域中通常接受用于将生物活性剂递送至动物(具体为哺乳动物)的介质，包括(即)佐剂、赋形剂或媒介物，诸如稀释剂、防腐剂、填充剂、流动调控剂、崩解剂、润湿剂、乳化剂、悬浮剂、增甜剂、矫味剂、芳香剂、抗菌剂、抗真菌剂、润滑剂和分散剂，这取决于给药模式和剂型的性质。

特定药学及医学术语

术语“可接受的”，如本文所用，指一个处方组分或活性成分对一般治疗目标的健康没有过分的有害影响。

术语“癌症”，如本文所用，指一种不能控制的细胞的异常生长，并且在某种条件下能够转移(传播)。这种类型的癌症包括但不限于，实体肿瘤(如膀胱、肠、脑、胸、子宫、心脏、肾、肺、淋巴组织(淋巴瘤)、卵巢、胰腺或其它内分泌器官(如甲状腺)、前列腺、皮肤(黑色素瘤)或血液瘤(如非白血性白血病)。

术语“联合给药”或其类似术语，如本文所用，指将几种所选的治疗药物给一个病人用药，以相同或不同的给药方式在相同或不同的时间给药。

术语“增强”或“能增强”，如本文所用，指预期的结果能够在效力或是持续时间方面都有增加或延长。因此，在增强药物的治疗效果方面，术语“能增强”指药物在系统中有提高或延长效力或持续时间的能力。本文所用的“增效值”，指在理想的系统中，能够最大限度地地增强另外一种治疗药物的能力。

术语“免疫性疾病”指对内源性或外源性抗原产生的不良或有害反应的疾病或症状。结果通常会造成细胞的功能障碍、或因此而破坏并造成机能障碍、或破坏可能产生免疫症状的器官或组织。

术语“试剂盒”与“产品包装”是同义词。

术语“受试者”或“患者”包括哺乳动物和非哺乳动物。哺乳动物包括但不限于，哺乳类：人、非人灵长类如猩猩、猿及猴类；农业动物如牛、马、山羊、绵羊、猪；家畜如兔、狗；实验动物包括啮齿类，如大鼠、小鼠及豚鼠等。非哺乳类动物包括但不限于，鸟、鱼等。在一优选的方面，所选哺乳动物是人。

术语“治疗”、“治疗过程”或“疗法”如本文所用，包括缓和、抑制或改善疾病的症状或状况；抑制并发症的产生；改善或预防潜在代谢综合征；抑制疾病或症状的产生，如控制疾病或情况的发展；减轻疾病或症状；使疾病或症状减退；减轻由疾病或症状引起的并发症，或预防和/或治疗由疾病或症状引起的征兆。

如本文所用，某一化合物或药物组合物，给药后，可以使某一疾病、症状或情况得到改善，尤指其严重度得到改善，延迟发病，减缓病情进展，或减少病情持续时间。无论固定给药或临时给药、持续给药或断续给药，可以归因于或与给药有关的情况。

给药途径

适合的给药途径包括但不限于，口服、静脉注射、直肠、气雾剂、非肠道给药、眼部给药、肺部给药、经皮给药、阴道给药、耳道给药、鼻腔给药及局部给药。此外，仅作举例说明，肠道外给药，包括肌肉注射、皮下注射、静脉注射、

髓内注射、心室注射、腹膜内注射、淋巴管内注射、及鼻内注射。

在一方面，此处描述的化合物给药方式是局部的而不是全身性的给药方式。在特定的具体实施方案中，长效制剂通过植入给药(例如皮下或肌肉)或通过肌肉注射。此外，在另一具体化实施方案中，药物通过靶向药物给药系统来给药。例如，由器官特异性抗体包裹的脂质体。在这种具体实施例，所述脂质体被选择性地导向特定器官并被吸收。

实施例

通用过程

未包括制备途径时，本发明所用原料与试剂均为已知产品，可以按照本领域已知的方法合成，或者可通过购买市售产品获得。使用的市售试剂均不需进一步纯化。室温是指 20-30°C。

反应实施例中无特殊说明，反应均在氮气氛下进行。氮气氛是指反应瓶连接一个约 1L 的氮气气球。

氢化反应通常抽真空，充入氢气，反复操作 3 次。氢气氛是指反应瓶连接一个约 1L 的氢气气球。

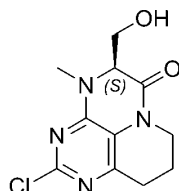
微波反应使用 Biotage® Initiator+微波反应器。

本发明化合物的结构是通过核磁共振 (NMR) 和质谱 (MS) 来确定的。NMR 位移 (δ) 以 10^{-6} (ppm) 的单位给出。NMR 的测定是用 (Bruker Ascend™ 500 型) 核磁仪，测定溶剂为氘代二甲基亚砷 (DMSO-d₆)，氘代氯仿 (CDCl₃)，氘代甲醇 (CD₃OD)，内标为四甲基硅烷 (TMS)。以下简写用于 NMR 信号的多重性：s=单峰，brs=宽峰，d=二重峰，t=三重峰，m=多重峰。耦合常数以 J 值列出，以 Hz 测量。

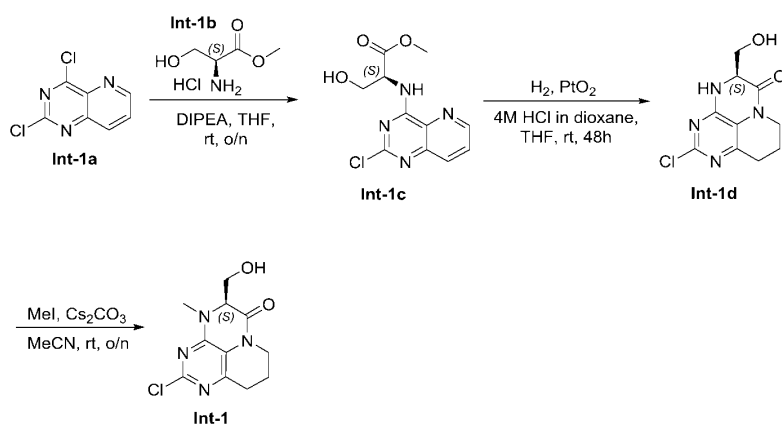
LC-MS 的测定使用 Thermo 液质联用仪 (UltiMate 3000 + MSQ PLUS)。HPLC 的测定使用 Thermo 高压液相色谱仪 (UltiMate 3000)。反相制备色谱使用 Thermo (UltiMate 3000) 反相制备色谱仪。快速柱层析使用艾杰尔 (FS-9200T) 自动过柱机，硅胶预装柱使用三泰 SEPAFLASH® 预装柱。薄层层析硅胶板用烟台黄海 HSGF254 或青岛 GF254 硅胶板，薄层层析分离纯化产品采用的规格是 0.4mm~0.5mm。

本发明中一些中间体的合成方法如下：

中间体 1



中间体 1 由以下步骤制备：



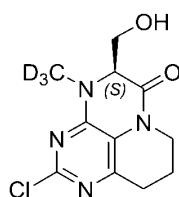
第一步：将化合物 **Int-1a** (5.0 g, 25.00 mmol), **Int-1b** (3.87 g, 32.50 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (9.69 g, 74.99 mmol) 溶于四氢呋喃 (50 mL) 中, 室温反应过夜。LCMS 监测反应结束后, 加入水 (100 mL), 抽滤, 滤饼用水洗涤, 然后干燥得到白色固体 **Int-1c** (5.5 g, 收率 77%)。ESI-MS (m/z): 283.2 [M+H]⁺。

第二步：将化合物 **Int-1c** (5.5 g, 19.46 mmol), 二氧化铂 (441 mg, 1.95 mmol) 和盐酸-1, 4-二氧六环溶液 (4.86 mL, 19.46 mmol, 4M) 溶于四氢呋喃 (50 mL) 中, 用氢气球置换三次后室温反应 48 小时。LCMS 监测反应结束后, 加入甲醇 (100 mL) 稀释, 抽滤, 滤饼用甲醇洗涤, 滤液用氨甲醇 (7M) 碱化 (pH = 9~10), 然后抽滤, 滤饼用水洗涤, 然后干燥得到灰色固体 **Int-1d** (3.0 g, 收率 60%)。ESI-MS (m/z): 255.2 [M+H]⁺。

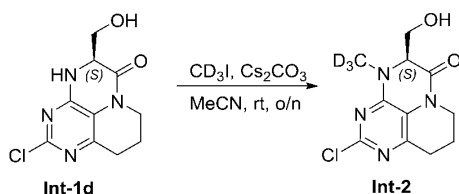
第三步：将化合物 **Int-1d** (1.0 g, 3.93 mmol) 和碳酸铯 (2.56 g, 7.85 mmol) 加入

到 100 mL 的单口烧瓶中, 加入乙腈 (20 mL), 然后滴加碘甲烷 (585 mg, 4.12 mmol), 室温反应过夜。LCMS 监测反应结束后, 反应液加入乙酸乙酯 (50 mL) 稀释, 抽滤, 滤饼用乙酸乙酯洗涤, 滤液浓缩后通过硅胶柱层析 (二氯甲烷: 甲醇 = 20:1) 纯化, 得到黄色固体 **Int-1** (800 mg, 收率 75%)。ESI-MS (m/z): 269.2 $[M+H]^+$ 。

中间体 2

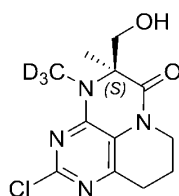


中间体 **2** 由以下步骤制备:

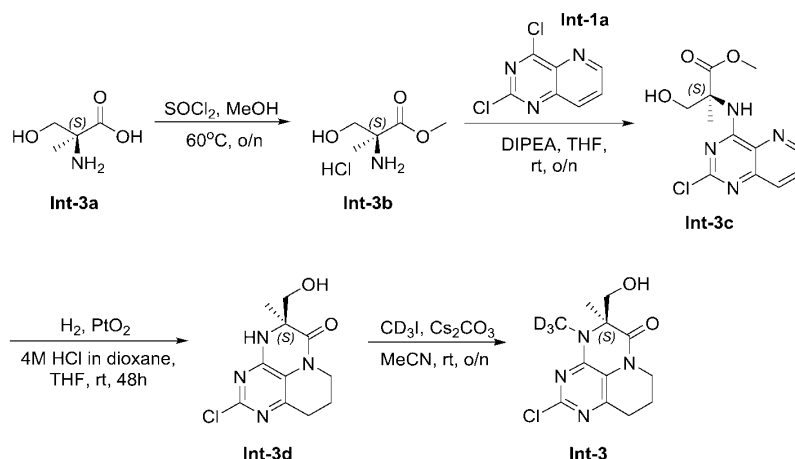


第一步: 将化合物 **Int-1d** (2.0 g, 7.85 mmol) 和碳酸铯 (5.12 g, 15.71 mmol) 加入到 100 mL 的单口烧瓶中, 加入乙腈 (30 mL), 然后滴加氘代碘甲烷 (3.42 g, 23.56 mmol), 室温反应过夜。LCMS 监测反应结束后, 反应液加入乙酸乙酯 (50 mL) 稀释, 抽滤, 滤饼用乙酸乙酯洗涤, 滤液浓缩后通过硅胶柱层析 (二氯甲烷: 甲醇 = 20:1) 纯化, 得到黄色固体 **Int-2** (1.3 g, 收率 60%)。ESI-MS (m/z): 272.2 $[M+H]^+$ 。

中间体 3



中间体 **3** 由以下步骤制备:



第一步：将 **Int-3a** (5.0 g, 41.97 mmol) 溶解在甲醇 (50 mL) 中，置于冰水浴中，缓慢滴加氯化亚砷 (14.99 g, 125.92 mmol, 9.14 mL)，滴加完成后升至室温，再升至 60°C 反应过夜。LCMS 监测反应结束后，反应液浓缩得到白色固体 **Int-3b** (6.5 g, 收率 91%)。ESI-MS (m/z): 170.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

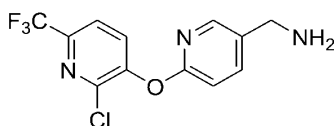
第二步：将化合物 **Int-1a** (7.0 g, 35.00 mmol)，**Int-3b** (6.5 g, 38.50 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (13.57 g, 104.99 mmol) 溶于四氢呋喃 (70 mL) 中，室温反应过夜。LCMS 监测反应结束后，加入水 (150 mL)，抽滤，滤饼用水洗涤，然后干燥得到白色固体 **Int-3c** (9.0 g, 收率 86%)。ESI-MS (m/z): 297.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第三步：将化合物 **Int-3c** (9.0 g, 30.33 mmol)，二氧化铂 (688 mg, 3.03 mmol) 和盐酸-1, 4-二氧六环溶液 (7.58 mL, 30.33 mmol, 4M) 溶于四氢呋喃 (100 mL) 中，用氢气球置换三次后室温反应 48 小时。LCMS 监测反应结束后，加入甲醇 (150 mL) 稀释，抽滤，滤饼用甲醇洗涤，滤液用氨甲醇 (7M) 碱化 ($\text{pH} = 9\sim 10$)，然后抽滤，滤饼用水洗涤，然后干燥得到灰色固体 **Int-3d** (5.5 g, 收率 67%)。ESI-MS (m/z): 269.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

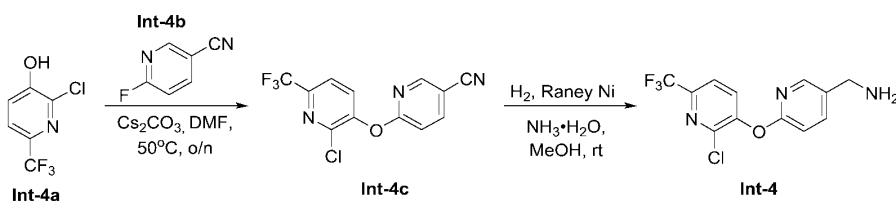
第三步：将化合物 **Int-3d** (2.0 g, 7.44 mmol) 和碳酸铯 (4.85 g, 14.89 mmol) 加入到 100 mL 的单口烧瓶中，加入乙腈 (30 mL)，然后滴加氘代碘甲烷 (1.62 g, 11.16 mmol)，室温反应过夜。LCMS 监测反应结束后，反应液加入乙酸乙酯 (100 mL) 稀释，抽滤，滤饼用乙酸乙酯洗涤，滤液浓缩后通过硅胶柱层析 (二氯甲

烷:甲醇 = 20:1) 纯化, 得到黄色固体 **Int-3** (1.5 g, 收率 70%)。ESI-MS (m/z): 286.3 $[M+H]^+$ 。

中间体 4



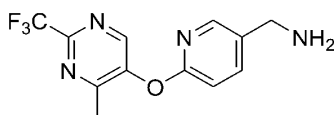
中间体 **4** 由以下步骤制备:



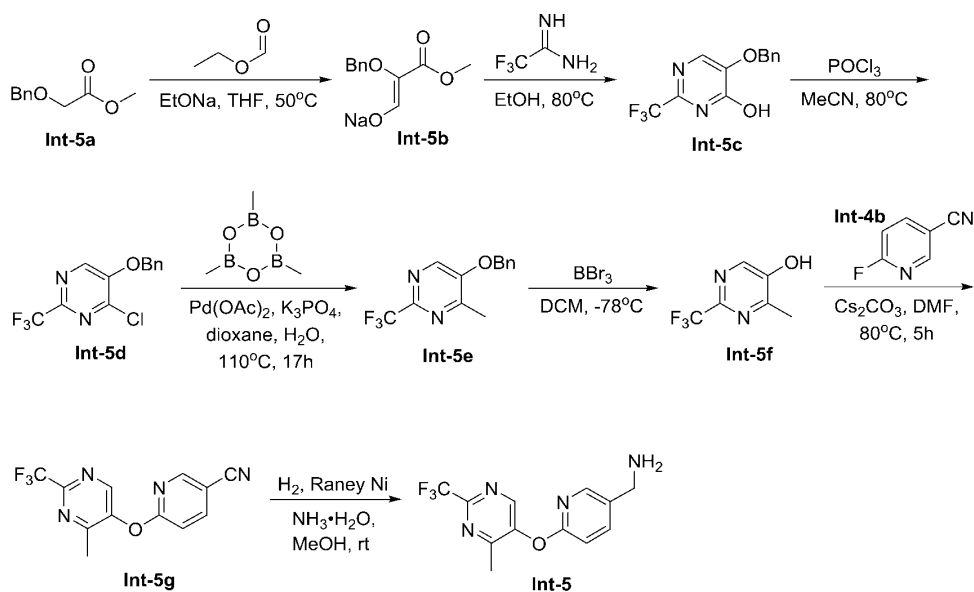
第一步: 将化合物 **Int-4a** (700 mg, 3.54 mmol)、**Int-4b** (433 mg, 3.54 mmol) 和碳酸铯 (2.31 g, 7.09 mmol) 加入到 *N,N*-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中, 在 50 °C 下反应 16 小时, LCMS 监测反应结束。减压蒸馏除去 *N,N*-二甲基甲酰胺, 再加入水和乙酸乙酯萃取, 合并有机相并用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩有机相得到白色固体 **Int-4c** (711 mg, 收率 67%)。

第二步: 将化合物 **Int-4c** (355 mg, 1.18 mmol) 溶于甲醇 (35 mL), 依次向反应体系加入氨水 (3.5 mL) 和雷尼镍 (3.5 mL, 水混悬液), 通过氢气球置换氢气并在氢气氛围、室温条件下反应 3 小时, LCMS 监测反应结束。反应液用甲醇稀释, 抽滤, 滤液浓缩后通过硅胶柱层析 (二氯甲烷:甲醇 = 9:1) 纯化, 得到棕色油状液体 **Int-4** (199 mg, 收率 55%)。ESI-MS (m/z): 304.2 $[M+H]^+$ 。

中间体 5



中间体 **5** 由以下步骤制备:



第一步：将甲酸乙酯（3.17 g，42.73 mmol）固体乙醇钠（3.49 g，50.50 mmol）依次加入到四氢呋喃（140 mL）中。在 5-10 °C 温度下加入化合物 **Int-5a**（7.0 g，38.85 mmol），升温至 50 °C 保温搅拌 2 小时，HPLC 监测原料消失，减压蒸出四氢呋喃，得到黄色油状物 **Int-5b**，直接用于下一步。

第二步：将上一步得到的油状物 **Int-5b** 加入 150 mL 无水乙醇，室温搅拌溶解，滴加三氟乙醚（4.35 g，33.01 mmol，纯度 85%），在 30 °C 条件下保温搅拌 5 小时，然后升温至 80 °C 继续搅拌 2 小时，HPLC 监测原料消失，降温，蒸出约 100 mL 无水乙醇，剩余残液加入到 300 mL 冰水中，浓盐酸调 pH 到 3，搅拌 0.5 小时，抽滤，滤饼干燥，得到黄色固体化合物 **Int-5c**（4.37 g，两步反应收率 41%，纯度 99%）。ESI-MS (m/z): 271.4 [M+H]⁺。

第三步：将化合物 **Int-5c**（4.0 g，14.80 mmol）加入到 60 mL 乙腈中，滴加三氯氧磷（6.81 g，44.41 mmol），滴加完毕后搅拌 10 分钟，升温至 80 °C，保温搅拌 2 小时，HPLC 监测原料转化完全。减压除去乙腈，残液加入到 200 mL 冰水中，搅拌 0.5 小时，抽滤，得到黄色固体 **Int-5d**（3.9 g，收率 86%，纯度 95%）。

第四步：将化合物 **Int-5d**（2.0 g，6.93 mmol），三甲基环三硼氧烷（2.61 g，20.79

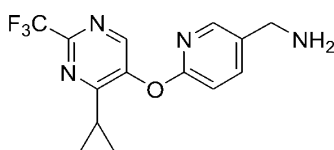
mmol), 醋酸钨 (155 mg, 0.69 mmol), 磷酸钾 (2.94 g, 13.86 mmol) 依次加入到 1, 4-二氧六环 (150 mL) 中, 加入水 (15 mL), 氮气保护条件下, 90 °C 保温搅拌 17 小时, HPLC 监测原料转化完全, 滤液浓缩。残余物通过硅胶柱层析纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 1/9) 得到白色固体 **Int-5e** (1.22 g, 收率 65%, 纯度 99%)。ESI-MS (m/z): 269.1 [M+H]⁺。

第五步: 将化合物 **Int-5e** (1.0 g, 3.73 mmol) 加入到 20 ml 甲醇中, 加入钨炭 (10%, 100 mg), 反应体系置换氢气后在室温下搅拌过夜, 反应液硅藻土过滤, 滤液浓缩, 得到化合物 **Int-5f** (630 mg, 收率 92%, 纯度 97%)。ESI-MS (m/z): 177.1 [M-H]⁻。

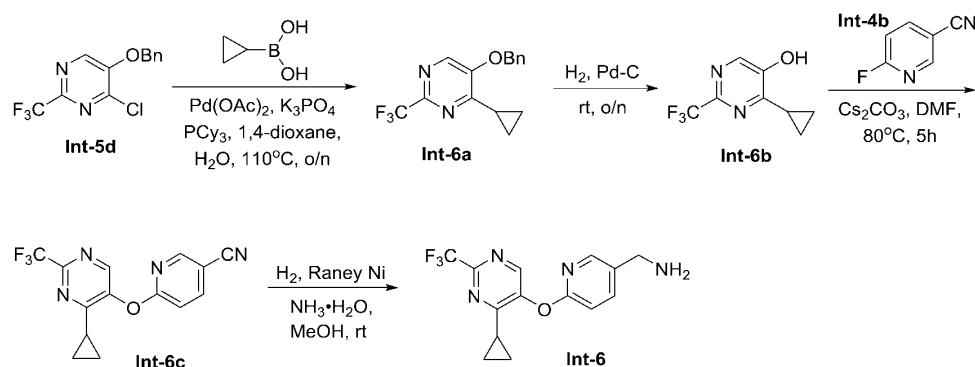
第六步: 将化合物 **Int-5f** (0.5 g, 2.81 mmol), Cs₂CO₃ (1.83 g, 5.61 mmol), **Int-4b** (514 mg, 4.21 mmol) 依次加入到 *N,N*-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中, 20 °C 搅拌过夜, HPLC 监测原料消失, 反应液加到 50 ml 冰水中, 搅拌 0.5 小时, 抽滤, 得到黄色固体 **Int-5g** (510 mg, 收率 64%, 纯度 99%)。ESI-MS (m/z): 281.3 [M+H]⁺。

第七步: 将化合物 **Int-5g** (100 mg, 0.36 mmol) 溶于甲醇 (5 mL) 中, 加入氨水 (0.2 mL) 中, 加入 Raney Nickel (0.5 mL, 水混悬液), 反应体系置换氢气后在室温下搅拌 2 小时。反应液硅藻土过滤, 滤液浓缩。得到化合物 **Int-5** (95 mg, 收率 93%, 纯度 90%), ESI-MS (m/z): 284.9 [M+H]⁺。

中间体 6



中间体 6 由以下步骤制备:



第一步:将化合物 **Int-5d** (550 mg, 1.91 mmol)、环丙基硼酸 (818 mg, 9.53 mmol)、醋酸钯 (42 mg, 0.19 mmol)、三环己基膦 (106 mg, 0.38 mmol) 和磷酸钾 (1.21 g, 5.72 mmol) 加入到 1, 4-二氧六环 (50 mL) 和水 (5 mL) 混合溶液中, 反应体系置换氮气后, 在氮气氛围下 110 °C 下反应 16 小时, LCMS 监测反应结束。减压蒸馏除去溶剂, 再加入水和乙酸乙酯萃取, 合并有机相并用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 有机相浓缩后通过硅胶柱层析 (石油醚:乙酸乙酯 = 5:1) 纯化得到白色固体 **Int-6a** (530 mg, 收率 94%)。ESI-MS (m/z): 295.3 $[M+H]^+$ 。

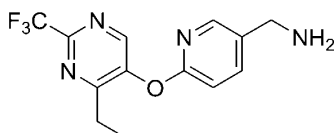
第二步: 将化合物 **Int-6a** (530 mg, 1.80 mmol) 溶于甲醇 (10 mL), 向反应体系加入钯碳 (10%, 21 mg), 通过氢气球置换氢气并在氢气氛围、室温条件下反应 16 小时, LCMS 监测反应结束。反应液用甲醇稀释, 抽滤, 滤液浓缩后得到棕色油状液体 **Int-6b** (330 mg, 收率 89%)。ESI-MS (m/z): 203.3 $[M-H]^-$ 。

第三步: 将化合物 **Int-6b** (330 mg, 1.62 mmol)、**Int-4b** (236 mg, 1.94 mmol) 和碳酸铯 (1.05 g, 3.23 mmol) 加入到乙腈 (10 mL) 中, 在室温下反应 16 小时, LCMS 监测反应结束。减压蒸馏除去乙腈, 再加入水和乙酸乙酯萃取, 合并有机相并用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 有机相浓缩后通过硅胶柱层析 (石油醚:乙酸乙酯 = 3:1) 纯化得到白色固体 **Int-6c** (450 mg, 收率 90%)。ESI-MS (m/z): 307.1 $[M+H]^+$ 。

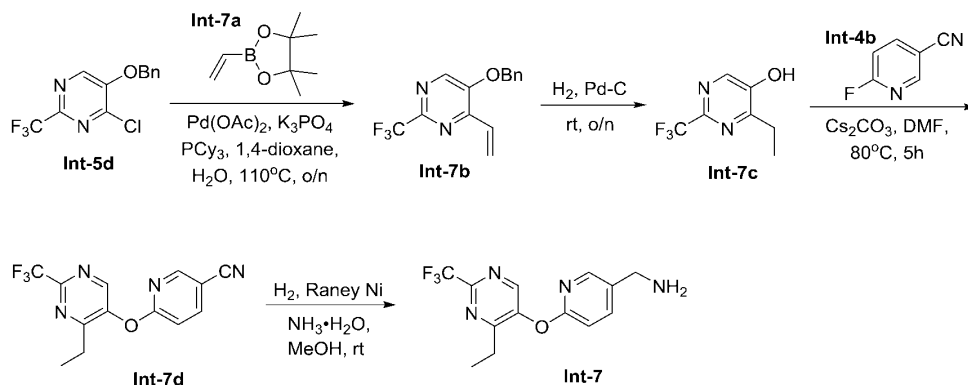
第四步: 将化合物 **Int-6c** (350 mg, 1.14 mmol) 溶于甲醇 (20 mL), 依次向反应

体系加入氨水 (3.5 mL) 和雷尼镍 (3.5 mL, 水混悬液), 通过氢气球置换氢气并在氢气氛围、室温条件下反应 16 小时, LCMS 监测反应结束。反应液用甲醇稀释, 硅藻土抽滤, 滤液浓缩后通过硅胶柱层析 (二氯甲烷: 甲醇 = 9:1) 纯化, 得到黄色油状液体 **Int-6** (300 mg, 收率 84%)。ESI-MS (m/z): 311.2 $[M+H]^+$ 。

中间体 7



中间体 7 由以下步骤制备:



第一步: 将化合物 **Int-5d** (2.0 g, 6.93 mmol), **Int-7a** (3.20 g, 20.79 mmol), 醋酸钯 (155 mg, 0.69 mmol), 磷酸钾 (2.94 g, 13.86 mmol) 依次加入到 1, 4-二氧六环 (150 mL) 中, 加入水 (15 mL), 氮气保护条件下, 90 °C 保温搅拌 17 小时, HPLC 监测原料转化完全, 滤液浓缩。残余物通过硅胶柱层析纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 1/9) 得到白色固体 **Int-7b** (1.18 g, 收率 60%, 纯度 61%)。ESI-MS (m/z): 281.1 $[M+H]^+$ 。

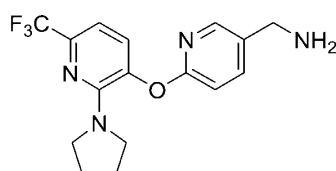
第二步: 将化合物 **Int-7b** (1.0 g, 3.73 mmol) 加入到 20 mL 甲醇中, 加入钯炭 (10%, 100 mg), 反应体系置换氢气后在室温下搅拌过夜, 反应液硅藻土过滤, 滤液浓缩, 得到化合物 **Int-7c** (677 mg, 收率 94%, 纯度 97%)。ESI-MS (m/z): 191.3 $[M-H]^-$ 。

第三步: 将化合物 **Int-7c** (0.5 g, 2.81 mmol), Cs_2CO_3 (1.83 g, 5.61 mmol), **Int-4b**

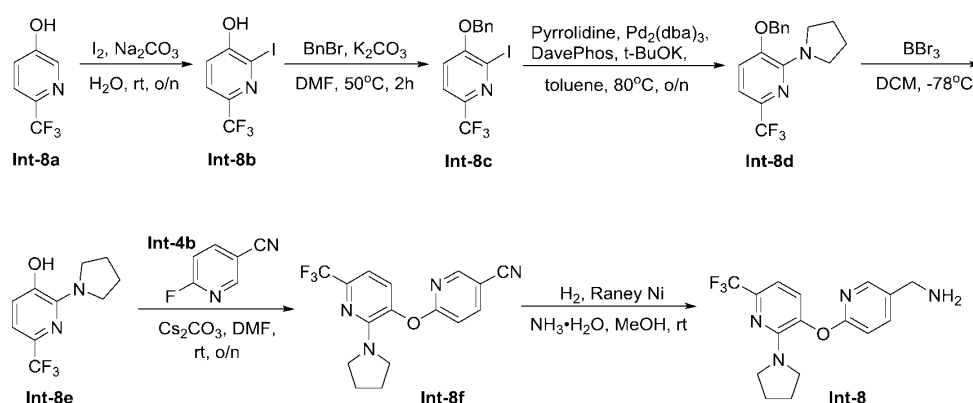
(514 mg, 4.21 mmol) 依次加入到 *N,N*-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中, 20 °C 搅拌过夜, HPLC 监测原料消失。反应液加到 50 mL 冰水中, 搅拌 0.5 小时, 抽滤, 得到黄色固体 **Int-7d** (530 mg, 收率 64%, 纯度 99%)。ESI-MS (*m/z*): 294.3 [*M*+*H*]⁺。

第四步: 将化合物 **Int-7d** (100 mg, 0.36 mmol) 溶于甲醇 (5 mL) 中, 加入氨水 (0.2 mL) 中, 加入 Raney Nickel (0.5 mL, 水混悬液), 反应体系置换氢气后在室温下搅拌 2 小时。反应液硅藻土过滤, 滤液浓缩, 得到化合物 **Int-7** (97 mg, 收率 93%, 纯度 90%), ESI-MS (*m/z*): 298.5 [*M*+*H*]⁺。

中间体 8



中间体 8 由以下步骤制备:



第一步: 将化合物 **Int-8a** (4.06 g, 24.89 mmol) 和碳酸钠 (5.28 g, 49.79 mmol) 溶于水 (80 mL) 中, 随后加入碘 (6.32 g, 24.89 mmol), 常温搅拌 16 小时, 向反应液加入饱和硫代硫酸钠 (40 mL) 和乙酸乙酯 (40 mL)。通过加入浓盐酸将反应液的 pH 值调节为 6, 再用乙酸乙酯萃取。有机相用饱和氯化钠水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 残余物通过硅胶柱层析纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 4/1)

得到白色固体 **Int-8b** (3.1 g, 收率 43%)。ESI-MS (m/z): 290.2 $[M+H]^+$ 。

第二步: 将化合物 **Int-8b** (2.33 g, 6.85 mmol) 和碳酸钾 (1.76 g, 10.28 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (15 mL), 随后加入苄溴 (1.42 g, 10.28 mmol), 在 50 °C 下反应 2 小时, LCMS 监测反应结束。之后加入水 (20 mL), 再用乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和氯化钠水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 残余物通过硅胶柱层析纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 10/1) 得到白色固体 **Int-8c** (2.1 g, 收率 69%) ESI-MS (m/z): 380.2 $[M+H]^+$ 。

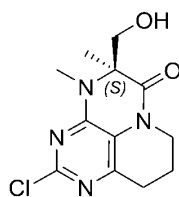
第三步: 将化合物 **Int-8c** (450 mg, 1.18 mmol), 四氢吡咯 (126 mg, 1.78 mmol), 三(二苄基丙酮)二钨 (108 mg, 0.12 mmol), 叔丁醇钾 (199 mg, 1.78 mmol), 2-二环己膦基-2'-(*N,N*-二甲胺)-联苯 (139 mg, 0.36 mmol) 溶于甲苯, 反应体系置换氮气后, 在氮气氛围下 80°C 下反应 16 小时, LCMS 监测反应结束。反应液用硅藻土过滤不溶物, 乙酸乙酯淋洗, 滤液浓缩, 残余物通过硅胶柱层析纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 10/1), 得到黄色油 **Int-8d** (206 mg, 收率 54%)。ESI-MS (m/z): 323.3 $[M+H]^+$ 。

第四步: 将化合物 **Int-8d** (206 mg, 0.64 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL) 中, 并将反应液的温度降低到 -78°C, 之后加入三溴化硼 (801 mg, 3.20 mmol), 在 -78°C 下反应 2 小时, LCMS 监测反应结束。加入水 (5 mL), 待反应升温至室温, 用 4 M 氢氧化钠溶液调节反应液的 pH 值为 6, 用二氯甲烷萃取。有机相用饱和氯化钠水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 残余物通过硅胶柱层析纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 1/1) 得到黄色油状液体 **Int-8e** (120 mg, 收率 81%)。ESI-MS (m/z): 233.1 $[M+H]^+$ 。

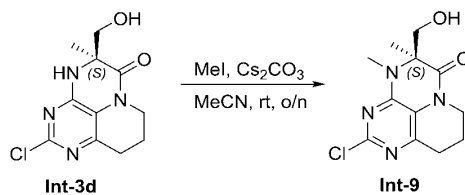
第五步: 将化合物 **Int-8e** (100 mg, 0.43 mmol), 化合物 **In-4b** (63 mg, 0.51 mmol) 和碳酸铯 (280 mg, 0.86 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (5 mL), 常温下搅拌 16 小时, LCMS 监测反应结束。加入水 (50 mL), 减压抽滤, 得到淡黄色固体 **Int-8f** (103 mg, 收率 72%) ESI-MS (m/z): 335.6 $[M+H]^+$ 。

第六步：将化合物 **Int-8f** (64 mg, 0.19 mmol)，溶于甲醇 (10 mL)，依次向反应体系加入氨水 (1 mL) 和雷尼镍 (3 mL，水悬浮液)，通过氢气球置换氢气并在氢气氛围、室温条件下反应 16 小时，LCMS 监测反应结束。反应液用硅藻土过滤，滤液浓缩后通过硅胶柱层析 (二氯甲烷:甲醇 = 10/1) 纯化，得到棕色油状液体 **Int-8** (53 mg，收率 84%)。ESI-MS (m/z): 339.2 $[M+H]^+$ 。

中间体 9

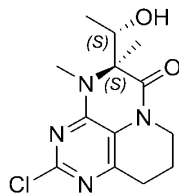


中间体 9 由以下步骤制备：

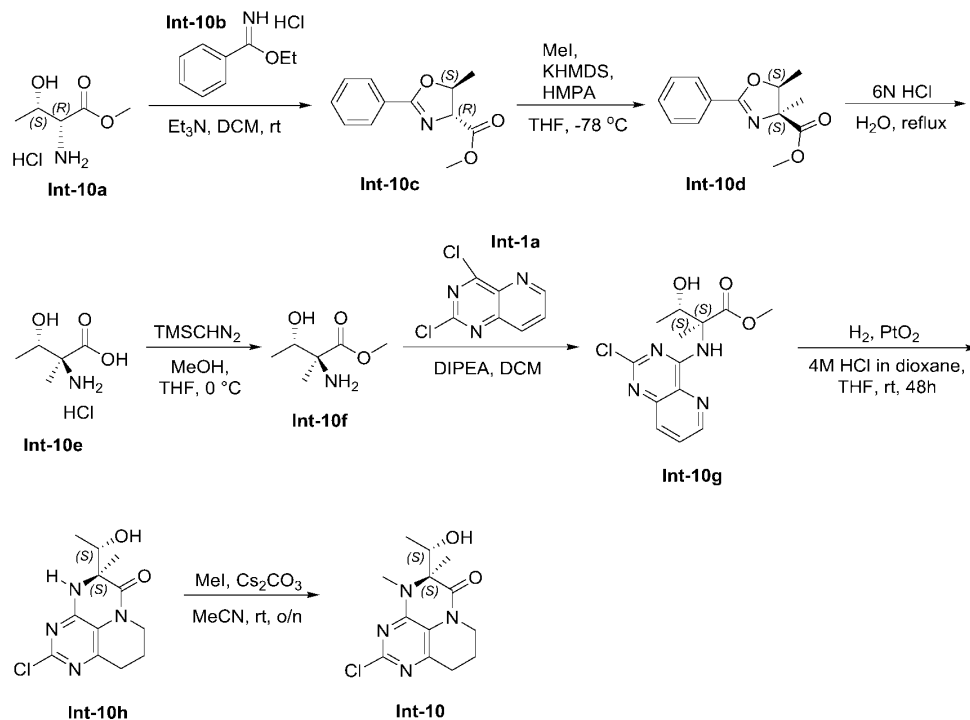


第一步：将化合物 **Int-3d** (2.0 g, 7.44 mmol) 和碳酸铯 (4.85 g, 14.89 mmol) 加入到 100 mL 的单口烧瓶中，加入乙腈 (30 mL)，然后滴加碘甲烷 (2.11 g, 14.89 mmol)，室温反应过夜。LCMS 监测反应结束后，反应液加入乙酸乙酯 (100 mL) 稀释，抽滤，滤饼用乙酸乙酯洗涤，滤液浓缩后通过硅胶柱层析 (二氯甲烷:甲醇 = 20:1) 纯化，得到黄色固体 **Int-9** (1.7 g，收率 80%)。ESI-MS (m/z): 283.3 $[M+H]^+$ 。

中间体 10



中间体 **10** 由以下步骤制备:



第一步: 在室温条件下, 向化合物 **Int-10a** (1.0 g, 5.9 mmol) 和 **Int-10b** (1.1 g, 5.9 mmol) 的二氯甲烷溶液 (15 mL) 中滴加三乙胺 (2.1 mL, 14.7 mmol)。反应液在室温条件下搅拌 24 小时后, LCMS 监测反应结束。二氯甲烷稀释反应液, 依次用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 有机相浓缩后通过硅胶柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 = 4:1) 纯化得到无色油状液体 **Int-10c** (642 mg, 收率 50%)。ESI-MS (m/z): 220.3 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

第二步: 在氮气氛围、 -78°C 条件下, 依次将双(三甲基硅烷基)氨基钾 (2.8 mL, 12.2 mmol) 和六甲基磷酰三胺 (9.6 mL, 54.9 mmol) 滴加到化合物 **Int-10c** (2.23 g, 10.2 mmol) 的四氢呋喃 (20 mL) 溶液中。反应液在 -78°C 条件下搅拌 30 分钟后, 向其滴加碘甲烷 (1.3 mL, 20.4 mmol), 继续搅拌 4 小时。LCMS 监测反应结束, 加入饱和氯化铵水溶液淬灭反应, 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, 有机相浓缩后通过硅胶柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 = 4:1) 纯化得到无色油状液体 **Int-10d** (1.7 g, 收率 72%)。ESI-MS (m/z): 234.3 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

第三步：将化合物 **Int-10d** (2.11 g, 9.0 mmol) 加入到盐酸水溶液 (35 mL, 6 M) 中，反应回流 5 小时，LCMS 监测反应结束。减压蒸馏浓缩反应液得到粗产品 **Int-10e**。

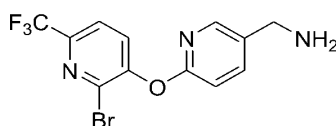
第四步：将上述 **Int-10e** 的粗产品溶于甲醇 (16 mL) 和四氢呋喃 (48 mL) 的混合溶剂中，在氮气氛围、0℃ 条件下，向其滴加三甲基硅基重氮甲烷 (22.6 mL, 45.2 mmol, 2M in hexanes)。在室温条件下反应 16 小时后，减压蒸馏浓缩反应液得到粗产品 **Int-10f**。ESI-MS (m/z): 147.9 [M + H]⁺。

第五步：将上述 **Int-10f** 的粗产品、化合物 **Int-1a** (1.09 g, 5.45 mmol) 和 *N, N*-二异丙基乙胺 (4.75 mL, 27.27 mmol) 溶于四氢呋喃 (15 mL) 中，室温反应过夜。LCMS 监测反应结束后，减压蒸馏除去四氢呋喃，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，有机相浓缩后通过硅胶柱层析 (石油醚:乙酸乙酯 = 3:2) 纯化得到微黄色固体 **Int-10g** (433 mg, 收率 26%)。ESI-MS (m/z): 311.1 [M + H]⁺。

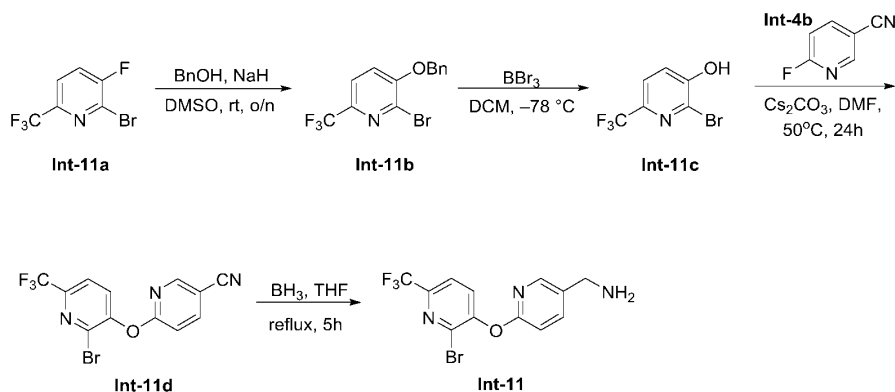
第六步：将化合物 **Int-10g** (433 mg, 1.39 mmol)，二氧化铂 (32 mg, 0.14 mmol) 和盐酸的 1,4-二氧六环溶液 (0.70 mL, 2.79 mmol, 4M) 加入到四氢呋喃 (10 mL) 中，用氢气球置换三次后室温反应 48 小时。LCMS 监测反应结束后，加入甲醇稀释反应液，抽滤，滤饼用甲醇洗涤，滤液用氢氧化钠水溶液 (1M) 碱化 (pH = 9~10)，乙酸乙酯萃取，合并有机相并用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，有机相浓缩后通过硅胶柱层析 (二氯甲烷:甲醇 = 20:1) 纯化得到微黄色固体 **Int-10h** (338 mg, 收率 86%)。ESI-MS (m/z): 283.3 [M + H]⁺。

第七步：将化合物 **Int-10h** (159 mg, 0.56 mmol) 和碳酸铯 (366 mg, 1.12 mmol) 加入到乙腈 (5 mL) 中，随后向其滴加碘甲烷 (120 mg, 0.84 mmol)，室温反应过夜。LCMS 监测反应结束后，减压蒸馏除去乙腈，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，有机相浓缩后得到黄色固体 **Int-10**。ESI-MS (m/z): 297.3 [M + H]⁺。

中间体 11



中间体 11 以下步骤制备：



第一步：将苯甲醇（222 mg, 2.05 mmol）的二甲基亚砷（1 mL）溶液滴加到化合物 **Int-11a**（500 mg, 2.05 mmol）和钠氢（123 mg, 3.07 mmol, 60% in oil）的二甲基亚砷（10 mL）悬浮液中，室温反应过夜。LCMS 监测反应结束后，加入水淬灭反应，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，有机相浓缩后通过硅胶柱层析（石油醚：乙酸乙酯 = 9:1）纯化得到白色固体 **Int-11b**（487 mg, 收率 72%）。ESI-MS (m/z): 332.1 $[M+H]^+$ 。

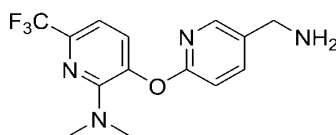
第二步：在 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 条件下，将三溴化硼（0.42 mL, 4.40 mmol）滴加到化合物 **Int-11b**（487 mg, 1.47 mmol）的二氯甲烷（15 mL）溶液中，在该条件下反应过夜。LCMS 监测反应结束后，加入甲醇淬灭反应，二氯甲烷萃取，合并有机相并用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，有机相浓缩后得到白色固体 **Int-11c**。ESI-MS (m/z): 242.3 $[M+H]^+$ 。

第三步：将化合物 **Int-11c**（355 mg, 1.47 mmol）、**Int-4b**（197 mg, 1.61 mmol）和碳酸铯（956 mg, 2.93 mmol）加入到 *N,N*-二甲基甲酰胺（10 mL）中，在 $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下反应 24 小时，仍有原料 **Int-11c** 剩余。加入水淬灭反应，乙酸乙酯萃取，合并

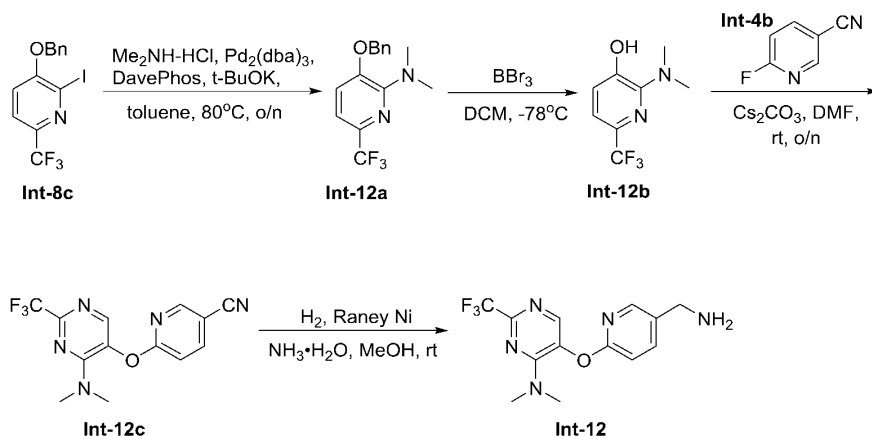
有机相并用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,有机相浓缩后通过硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯 = 5:1)纯化得到白色固体 **Int-11d** (150 mg, 收率 30%)。ESI-MS (m/z): 345.1 $[M+H]^+$ 。

第四步: 在氮气氛围下,将硼烷 (1.53 mL, 1.53 mmol, 1 N in THF) 滴加到化合物 **Int-11d** (150 mg, 0.44 mmol) 的四氢呋喃 (6 mL) 溶液中,反应回流 5 小时。LCMS 监测反应结束后,加入甲醇淬灭反应,反应液浓缩后通过硅胶柱层析(二氯甲烷:甲醇 = 10:1)纯化得到黄色透明油状液体 **Int-11** (74 mg, 收率 49%)。ESI-MS (m/z): 348.2 $[M+H]^+$ 。

中间体 12



中间体 **12** 以下步骤制备:



第一步: 将 **Int-8c** (450 mg, 1.18 mmol), 二甲胺盐酸盐 (145 mg, 1.78 mmol), 三(二亚苄基丙酮)二钯 (108 mg, 0.12 mmol), 叔丁醇钾 (400 mg, 3.56 mmol), 2-二环己膦基-2'-(N,N-二甲胺)-联苯 (139 mg, 0.36 mmol) 溶于甲苯, 反应体系置换氮气后, 在氮气氛围下 80°C 下反应 16 小时, LCMS 监测反应结束。用硅藻土过滤不溶物, 用乙酸乙酯淋洗, 滤液浓缩。残余物通过硅胶柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯 = 10/1), 得到黄色油状液体 **Int-12a** (224 mg, 收率 54%)。MS (m/z):

297.2 $[M+H]^+$ 。

第二步：将化合物 **Int-12a** (151mg, 0.51 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中，并将反应液的温度降低到 -78°C ，之后加入三溴化硼 (640 mg, 2.55 mmol)，在 -78°C 下反应 2 小时，LCMS 监测反应结束。加入水 (10 mL)，待反应升温至室温，用 4 M 氢氧化钠溶液调节反应液的 pH 值为 6，用二氯甲烷萃取。有机相用饱和氯化钠水溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，残余物通过硅胶柱层析纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 1/1) 得到黄色油状液体 **Int-12b** (98 mg, 收率 93%)。MS (m/z): 207.4 $[M+H]^+$ 。

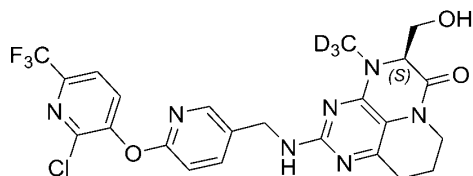
第三步：将 **Int-12b** (98 mg, 0.48 mmol)，**Int-4b** (63 mg, 0.51 mmol) 和碳酸铯 (280 mg, 0.86 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (5 mL)，常温下搅拌 16 小时，LCMS 监测反应结束。加入水 (50 mL)，减压抽滤，得到淡黄色固体 **Int-12c** (102 mg, 收率 70%) MS (m/z): 310.2 $[M+H]^+$ 。

第四步：将化合物 **Int-12c** (102 mg, 0.36 mmol)，溶于甲醇 (10 mL)，依次向反应体系加入氨水 (1 mL) 和雷尼镍 (3 mL, 水悬浮液)，通过氢气球置换氢气并在氢气氛围、室温条件下反应 16 小时，LCMS 监测反应结束。反应液用硅藻土过滤，滤液浓缩后通过硅胶柱层析 (二氯甲烷:甲醇 = 10/1) 纯化，得到棕色油状液体 **Int-12** (106 mg, 收率 99%)。MS (m/z): 314.3 $[M+H]^+$ 。

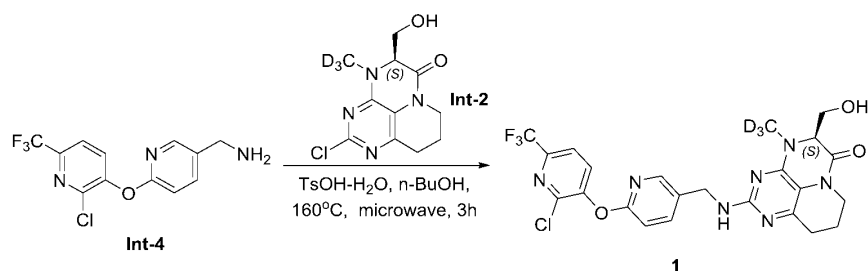
本发明中实施例化合物的合成方法如下：

实施例 1

(S)-2-(((6-((2-氯-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧代)吡啶-3-基)甲基)氨基)-5-(羟甲基)-4-(甲基-d3)-4,5,9,10-四氢-6H,8H-吡啶并[3,2,1-脱]蝶啶-6-酮



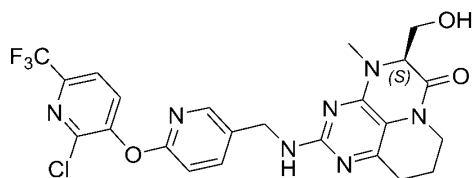
实施例 1 由以下步骤制备:



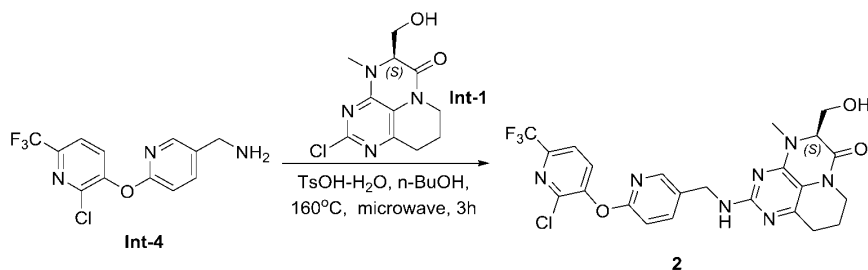
第一步: 将 **Int-2** (42 mg, 0.15 mmol), **Int-4** (47 mg, 0.15 mmol) 和一水对甲苯磺酸 (3 mg, 0.02 mmol) 溶解在正丁醇 (2 mL) 中, 在微波 160 °C 的条件下反应 3 小时。LCMS 监测反应结束。反应液直接通过反相制备 HPLC 纯化, 得到白色固体 **1** (41 mg, 收率 50%)。ESI-MS (m/z): 539.3 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.12 – 8.03 (m, 3H), 7.92 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.99 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.45-4.29 (m, 2H), 4.10-3.98 (m, 2H), 3.77-3.64 (m, 2H), 3.34-3.28 (m, 1H), 2.47 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 1.93-1.85 (m, 1H), 1.81-1.70 (m, 1H)。

实施例 2

(S)-2-(((6-((2-氯-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧代)吡啶-3-基)甲基)氨基)-5-(羟甲基)-4-甲基-4,5,9,10-四氢-6H,8H-吡啶并[3,2,1-脱]蝶啶-6-酮



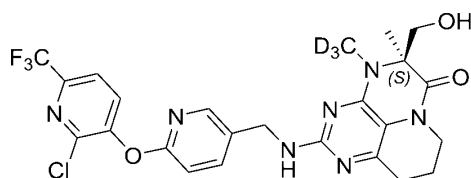
实施例 2 由以下步骤制备:



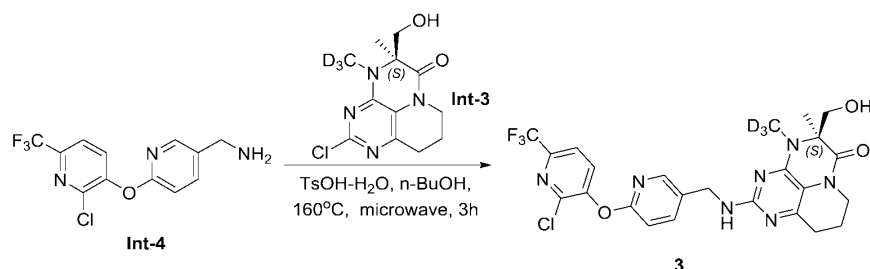
第一步：将 **Int-1** (41 mg, 0.15 mmol), **Int-4** (47 mg, 0.15 mmol) 和一水对甲苯磺酸 (3 mg, 0.02 mmol) 溶解在正丁醇 (2 mL) 中, 在微波 160 °C 的条件下反应 3 小时。LCMS 监测反应结束。反应液通过反相制备 HPLC 纯化, 得到白色固体 **1** (45 mg, 收率 55%)。ESI-MS (m/z): 536.2[M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.13 – 8.02 (m, 3H), 7.92 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.97 (t, 1H), 4.99 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.44-4.29 (m, 2H), 4.05 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 4.04-3.98 (m, 1H), 3.77-3.65 (m, 2H), 3.34-3.28 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.49-2.45 (m, 2H), 1.93-1.84 (m, 1H), 1.82-1.70 (m, 1H)。

实施例 3

(S)-2-(((6-((2-氯-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧代)吡啶-3-基)甲基)氨基)-5-(羟甲基)-5-甲基-4-(甲基-d3)-4,5,9,10-四氢-6H,8H-吡啶并[3,2,1-脱]蝶啶-6-酮



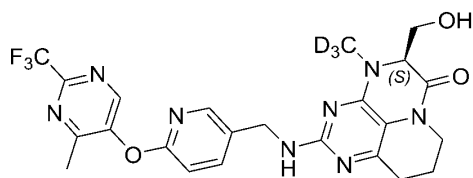
实施例 3 由以下步骤制备:



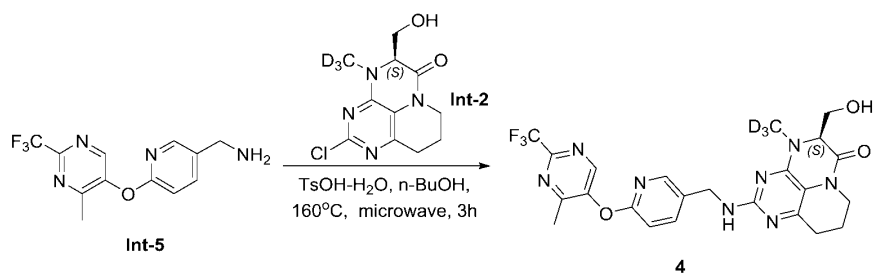
第一步：将 **Int-3** (44 mg, 0.15 mmol), **Int-4** (47 mg, 0.15 mmol) 和一水对甲苯磺酸 (3 mg, 0.02 mmol) 溶解在正丁醇 (2 mL) 中, 在微波 160 °C 的条件下反应 3 小时。LCMS 监测反应结束。反应液通过反相制备 HPLC 纯化, 得到白色固体 **1** (34 mg, 收率 40%)。ESI-MS (m/z): 553.3[M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.14-8.03 (m, 3H), 7.92 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.08 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.44-4.31 (m, 2H), 3.76-3.59 (m, 3H), 3.54 (dd, J = 11.3, 5.4 Hz, 1H), 2.49-2.45 (m, 2H), 1.89-1.76 (m, 2H), 1.32 (s, 3H)。

实施例 4

(S)-5-(羟甲基)-4-(甲基-d3)-2-(((6-((4-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)氧代)吡啶-3-基)甲基)氨基)-4,5,9,10-四氢-6H,8H-吡啶并[3,2,1-脱]蝶啶-6-酮



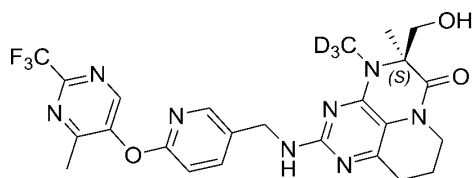
实施例 4 由以下步骤制备:



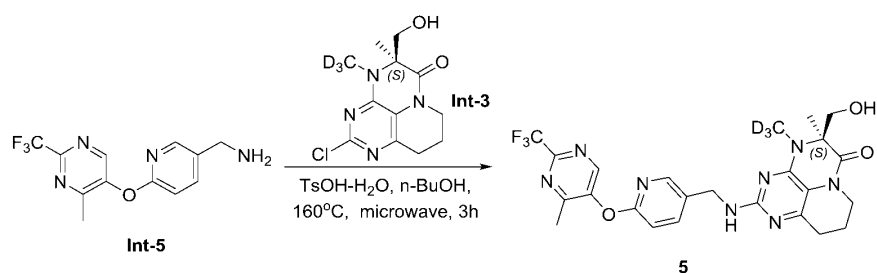
第一步: 将化合物 **Int-5** (95 mg, 0.33 mmol) 溶于正丁醇 (3 mL) 中, 加入化合物 **Int-2** (89 mg, 0.33 mmol) 和对甲苯磺酸一水合物 (3 mg, 0.02 mmol), 反应液在微波条件下, 160 °C 搅拌 3 小时。待反应液冷却至室温, 减压浓缩, 残余物用反相制备 HPLC 纯化得到白色固体 **4** (31 mg, 收率 18%, 纯度 99%)。ESI-MS (m/z): 517.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.87 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.97-7.88 (m, 1H), 7.24 (d, $J = 8.8, 3.2$ Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.03-4.93 (m, 1H), 4.46-4.28 (m, 2H), 4.10-3.96 (m, 2H), 3.80-3.63 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.95-1.71 (m, 2H)。

实施例 5

(S)-5-(羟甲基)-5-甲基-4-(甲基-d3)-2-(((6-((4-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)氧代)吡啶-3-基)甲基)氨基)-4,5,9,10-四氢-6H,8H-吡啶并[3,2,1-脱]蝶啶-6-酮



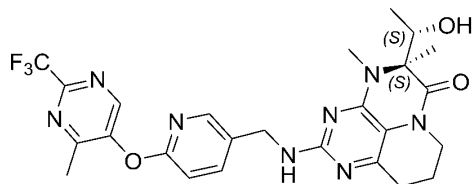
实施例 5 由以下步骤制备:



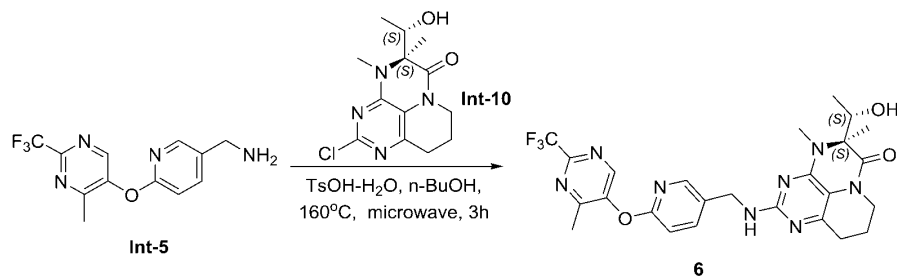
第一步: 将化合物 **Int-5** (95 mg, 0.33 mmol) 溶于正丁醇 (3 mL) 中, 加入化合物 **Int-3** (94 mg, 0.33 mmol) 和对甲苯磺酸一水合物 (3 mg, 0.02 mmol), 反应液在微波条件下, 160 °C 搅拌 3 小时。待反应液冷却至室温, 减压浓缩, 残余物用反相制备 HPLC 纯化得到白色固体 **5** (28 mg, 收率 15%, 纯度 99%)。ESI-MS (m/z): 533.4 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.87 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.92 (dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.06 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.45-4.30 (m, 3H), 3.80-3.66 (m, 2H), 3.66-3.58 (m, 1H), 3.59-3.49 (m, 1H), 2.50 (d, $J = 1.8$ Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.89-1.77 (m, 2H), 1.33 (s, 3H)。

实施例 6

(S)-5-((S)-1-羟基乙基)-4,5-二甲基-2-(((6-((4-甲基-2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)氧代)吡啶-3-基)甲基)氨基)-4,5,9,10-四氢-6H,8H-吡啶并[3,2,1-脱]蝶啶-6-酮



实施例 6 由以下步骤制备:

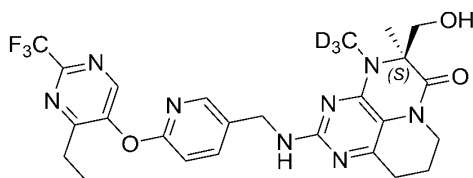


第一步: 将化合物 **Int-5** (95 mg, 0.33 mmol) 溶于正丁醇 (3 mL) 中, 加入化

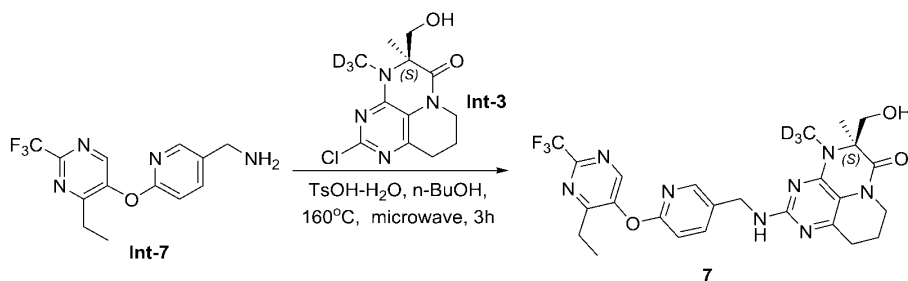
合物 **Int-10** (97 mg, 0.33 mmol) 和对甲苯磺酸一水合物 (3 mg, 0.02 mmol), 反应液在微波条件下, 160 °C 搅拌 3 小时。待反应液冷却至室温, 减压浓缩, 残余物用反相制备 HPLC 纯化得到白色固体 **6** (37 mg, 收率 20%, 纯度 99%)。ESI-MS (m/z): 545.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.86 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.92 (dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.85 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.46-4.39 (m, 1H), 4.37-4.30 (m, 1H), 4.06-3.99 (m, 1H), 3.81-3.71 (m, 1H), 3.31-3.22 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.91 (dd, $J = 6.8, 3.6$ Hz, 1H), 1.77 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 0.95 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H)。

实施例 7

(S)-2-(((6-((4-乙基-2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)氧代)吡啶-3-基)甲基)氨基)-5-(羟甲基)-5-甲基-4-(甲基- d_3)-4,5,9,10-四氢-6H,8H-吡啶并[3,2,1-脱]蝶啶-6-酮



实施例 7 由以下步骤制备:

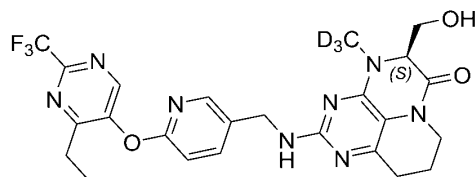


第一步: 将化合物 **Int-7** (50 mg, 0.17 mmol) 溶于正丁醇 (3 mL) 中, 加入化合物 **Int-3** (47 mg, 0.17 mmol) 和对甲苯磺酸一水合物 (3 mg, 0.02 mmol), 反应液在微波条件下, 160 °C 搅拌 3 小时。待反应液冷却至室温, 减压浓缩, 残余物用反相制备 HPLC 纯化得到白色固体 **7** (12 mg, 收率 13%, 纯度 99%)。ESI-MS (m/z): 548.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.87 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.92 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.06 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.41-4.30 (m, 2H), 3.78-3.66 (m, 2H), 3.65-3.60 (m, 1H), 3.58-3.50

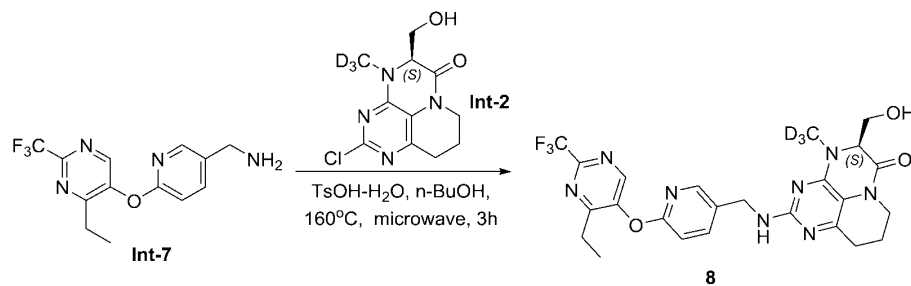
(m, 1H), 2.81-2.71 (m, 2H), 2.49-2.43 (m, 2H), 1.90-1.76 (m, 2H), 1.32 (s, 3H), 1.17 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H)。

实施例 8

(S)-2-(((6-((4-乙基-2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)氧代)吡啶-3-基)甲基)氨基)-5-(羟甲基)-4-(甲基-d3)-4,5,9,10-四氢-6H,8H-吡啶并[3,2,1-脱]蝶啶-6-酮



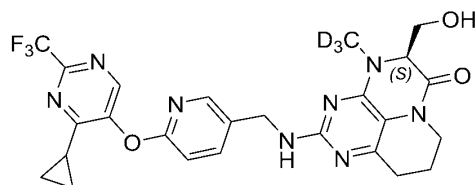
实施例 8 由以下步骤制备：



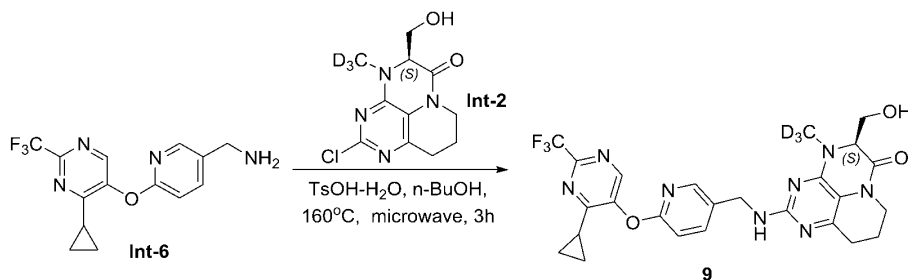
第一步：将化合物 **Int-7** (50 mg, 0.17 mmol) 溶于正丁醇 (3 mL) 中，加入化合物 **Int-2** (45 mg, 0.17 μ mol) 和对甲苯磺酸一水合物 (3 mg, 0.02 mmol)，反应液在微波条件下，160 °C 搅拌 3 小时。待反应液冷却至室温，减压浓缩，残余物用反相制备 HPLC 纯化得到白色固体 **8** (20 mg, 收率 22%，纯度 99%)。ESI-MS (m/z): 533.4 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.87 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.92 (dd, $J = 8.4, 2.5$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.94 (s, 2H), 4.97 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.44-4.28 (m, 2H), 4.11-3.97 (m, 2H), 3.79-3.65 (m, 2H), 2.76 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.49-2.45 (m, 2H), 1.96-1.83 (m, 1H), 1.82-1.71 (m, 1H), 1.17 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H)。

实施例 9

(S)-2-(((6-((4-环丙基-2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)氧代)吡啶-3-基)甲基)氨基)-5-(羟甲基)-4-(甲基-d3)-4,5,9,10-四氢-6H,8H-吡啶并[3,2,1-脱]蝶啶-6-酮



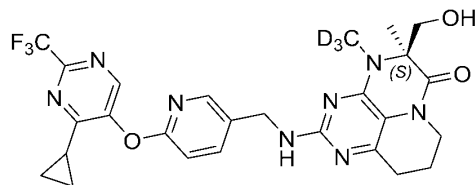
实施例 9 由以下步骤制备：



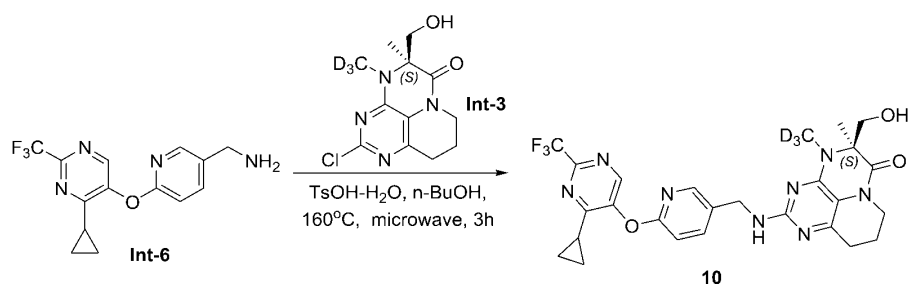
第一步：将 **Int-2** (50 mg, 0.18 mmol), **Int-6** (57 mg, 0.18 mmol) 和一水对甲苯磺酸 (3 mg, 0.02 mmol) 溶解在正丁醇 (2 mL) 中, 在微波 160 °C 的条件下反应 3 小时。LCMS 监测反应结束。反应液通过反相制备 HPLC 纯化, 得到白色固体 **9** (65 mg, 收率 60%)。ESI-MS (m/z): 546.3[M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.78 (s, 1H), 8.09 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.94 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.46-4.30 (m, 2H), 4.10-3.99 (m, 2H), 3.71 (q, J = 12.0, 11.4 Hz, 2H), 2.47 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.29-2.17 (m, 1H), 1.94-1.85 (m, 1H), 1.81-1.70 (m, 1H), 1.19-1.07 (m, 4H)。

实施例 10

(S)-2-(((6-((4-环丙基-2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)氧代)吡啶-3-基)甲基)氨基)-5-(羟甲基)-5-甲基-4-(甲基-d₃)-4,5,9,10-四氢-6H,8H-吡啶并[3,2,1-脱]蝶啶-6-酮



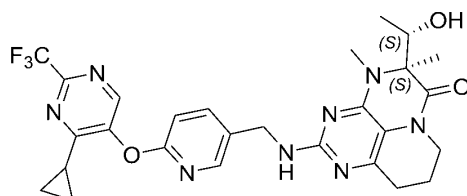
实施例 10 由以下步骤制备：



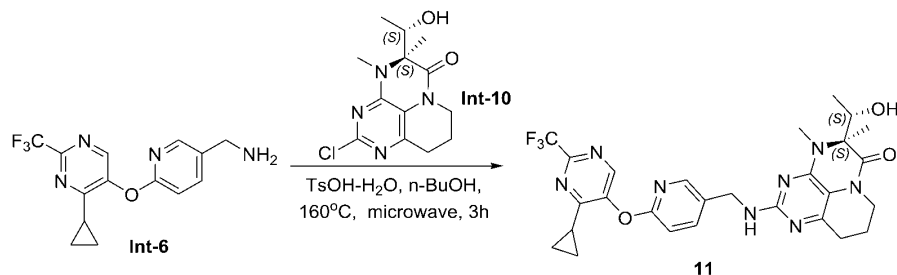
第一步：将 **Int-3** (50 mg, 0.17 mmol), **Int-6** (54 mg, 0.17 mmol) 和一水对甲苯磺酸 (3 mg, 0.02 mmol) 溶解在正丁醇 (2 mL) 中, 在微波 160 °C 的条件下反应 3 小时。LCMS 监测反应结束。反应液通过反相制备 HPLC 纯化, 得到白色固体 **10** (43 mg, 收率 44%)。ESI-MS (m/z): 560.3 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.79 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.92 (dt, $J = 8.4, 2.9$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J = 8.4, 2.3$ Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.50-4.28 (m, 2H), 3.76-3.52 (m, 4H), 2.50-2.44 (m, 2H), 2.30-2.18 (m, 1H), 1.91-1.77 (m, 2H), 1.33 (s, 1H), 1.18-1.07 (m, 4H)。

实施例 11

(S)-2-(((6-((4-环丙基-2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)氧代)吡啶-3-基)甲基)氨基)-5-((S)-1-羟基乙基)-5-甲基-4-(甲基- d_3)-4,5,9,10-四氢-6H,8H-吡啶并[3,2,1-脱]蝶啶-6-酮



实施例 11 由以下步骤制备:

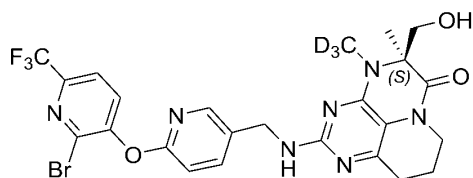


第一步：将 **Int-10** (50 mg, 0.17 mmol), **Int-6** (52 mg, 0.17 mmol) 和一水对甲苯磺酸 (3 mg, 0.02 mmol) 溶解在正丁醇 (2 mL) 中, 在微波 160 °C 的条件下

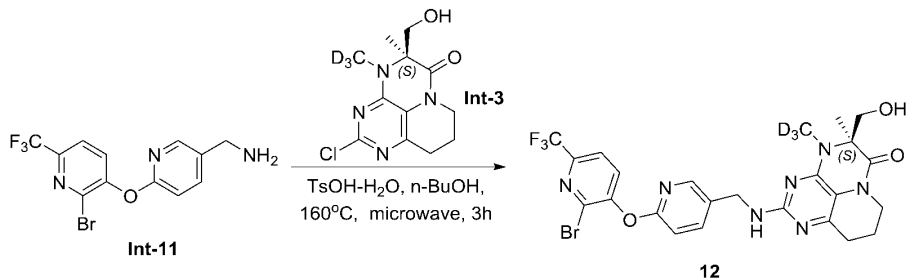
反应 3 小时。LCMS 监测反应结束。反应液通过反相制备 HPLC 纯化, 得到白色固体 **11** (11 mg, 收率 12%)。ESI-MS (m/z): 571.3[M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.78 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.93 (dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.48-4.32 (m, 2H), 4.10-3.99 (m, 1H), 3.77 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.29-3.22 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.53 (s, 2H), 2.26-2.19 (m, 1H), 1.98-1.90 (m, 1H), 1.82-1.73 (m, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.15-1.08 (m, 4H), 0.96 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H)。

实施例 12

(S)-2-(((6-((2-溴-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧代)吡啶-3-基)甲基)氨基)-5-(羟甲基)-5-甲基-4-(甲基-d₃)-4,5,9,10-四氢-6H,8H-吡啶并[3,2-*b*]蝶啶-6-酮



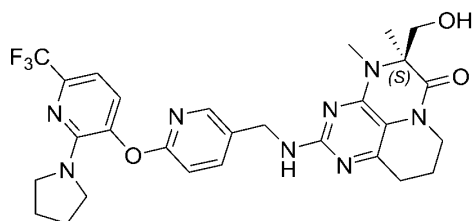
实施例 12 由以下步骤制备:



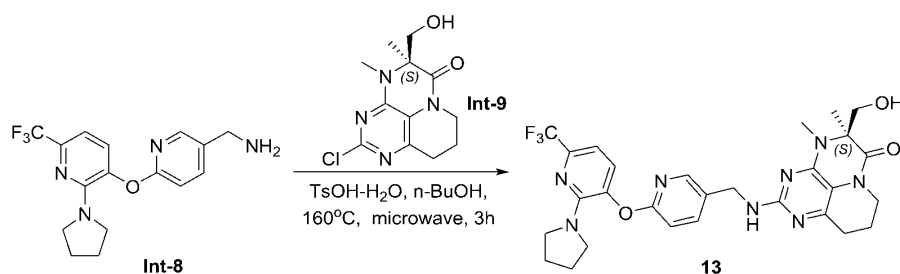
第一步: 将化合物 **Int-3** (30 mg, 0.10 mmol), **Int-11** (40 mg, 0.12 mmol) 和水对甲苯磺酸 (2 mg, 0.01 mmol) 溶解在正丁醇 (2 mL) 中, 在微波 160 °C 的条件下反应 3 小时。LCMS 监测反应结束。反应液通过反相制备 HPLC 纯化, 得到白色固体 **12** (11 mg, 收率 18%)。ESI-MS (m/z): 553.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.12 – 7.98 (m, 3H), 7.92 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.13 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 4.39 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.77-3.71 (m, 1H), 3.69 (dd, $J = 11.3, 5.7$ Hz, 1H), 3.65-3.59 (m, 1H), 3.55 (dd, $J = 11.4, 5.3$ Hz, 1H), 2.50-2.43 (m, 2H), 1.89-1.77 (m, 2H), 1.34 (s, 3H)。

实施例 13

(S)-5-(羟甲基)-4,5-二甲基-2-(((6-((2-(吡咯烷-1-基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧代)吡啶-3-基)甲基)氨基)-4,5,9,10-四氢-6H,8H-吡啶并[3,2,1-脱]蝶啶-6-酮



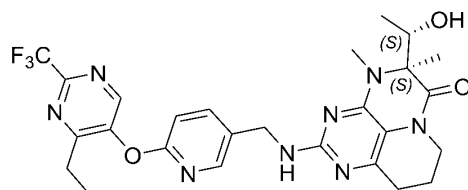
实施例 13 由以下步骤制备：



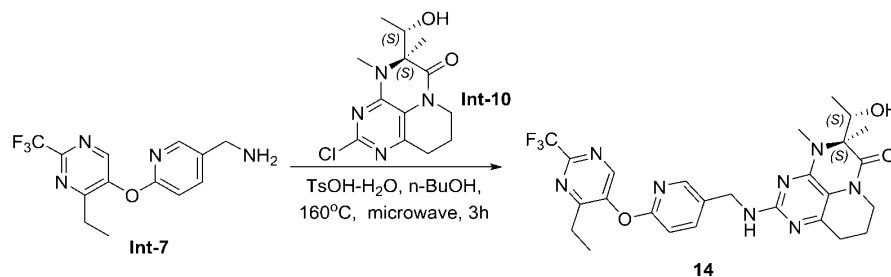
第一步：将化合物 **Int-8** (77 mg, 0.22 mmol), **Int-9** (50 mg, 0.17 mmol) 和一水对甲苯磺酸 (3 mg, 17 μ mol) 溶解在正丁醇 (2 mL) 中, 在微波 160 °C 的条件下反应 3 小时。LCMS 监测反应结束。反应液通过反相制备 HPLC 纯化, 得到白色固体 **13** (44 mg, 收率 43%)。ESI-MS (m/z): 585.3 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.08 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.89 (br s, 1H), 5.06 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.43-4.28 (m, 2H), 3.81-3.67 (m, 2H), 3.67-3.59 (m, 1H), 3.57-3.53 (m, 1H), 3.50-3.40 (m, 4H), 2.94 (s, 3H), 2.55-2.45 (m, 2H), 1.87-1.70 (m, 6H), 1.33 (s, 3H)。

实施例 14

(S)-2-(((6-((4-乙基-2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)氧代)吡啶-3-基)甲基)氨基)-5-((S)-1-羟基乙基)-4,5-二甲基-4,5,9,10-四氢-6H,8H-吡啶并[3,2,1-脱]蝶啶-6-酮



实施例 14 由以下步骤制备：

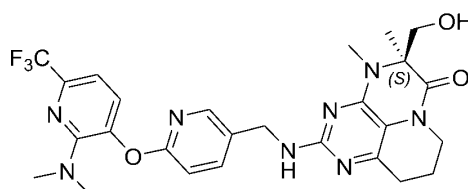


第一步：将化合物 **Int-7** (50 mg, 0.17 mmol) 溶于正丁醇 (3 mL) 中，加入化合物 **Int-10** (50 mg, 0.17 mmol) 和对甲苯磺酸一水合物 (3 mg, 0.02 mmol)，反应液在微波条件下，160 °C 搅拌 3 小时。待反应液冷却至室温，减压浓缩，残余物用反相制备 HPLC 纯化得到白色固体 **14** (22 mg, 收率 23%，纯度 99%)。

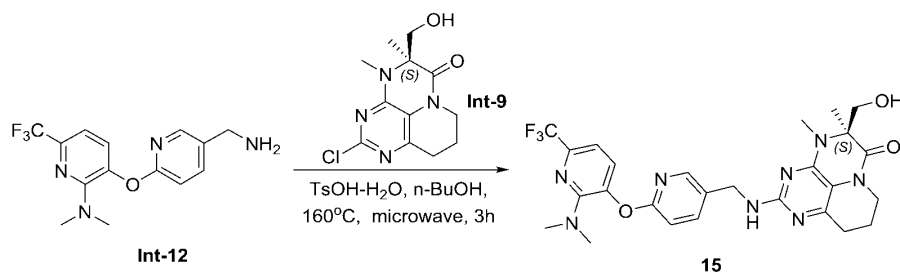
ESI-MS (m/z): 559.3 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.87 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.99-4.84 (m, 1H), 4.47-4.28 (m, 2H), 4.03 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.82-3.70 (m, 1H), 3.24 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.82-2.69 (m, 2H), 2.55-2.48 (m, 2H), 2.01-1.86 (m, 1H), 1.84-1.70 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.16 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。

实施例 15

(S)-2-(((6-((2-(二甲氨基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧代)吡啶-3-基)甲基)氨基)-5-(羟甲基)-4,5-二甲基-4,5,9,10-四氢-6H,8H-吡啶并[3,2,1-脱]蝶啶-6-酮



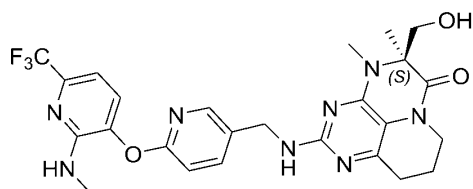
实施例 15 由以下步骤制备：



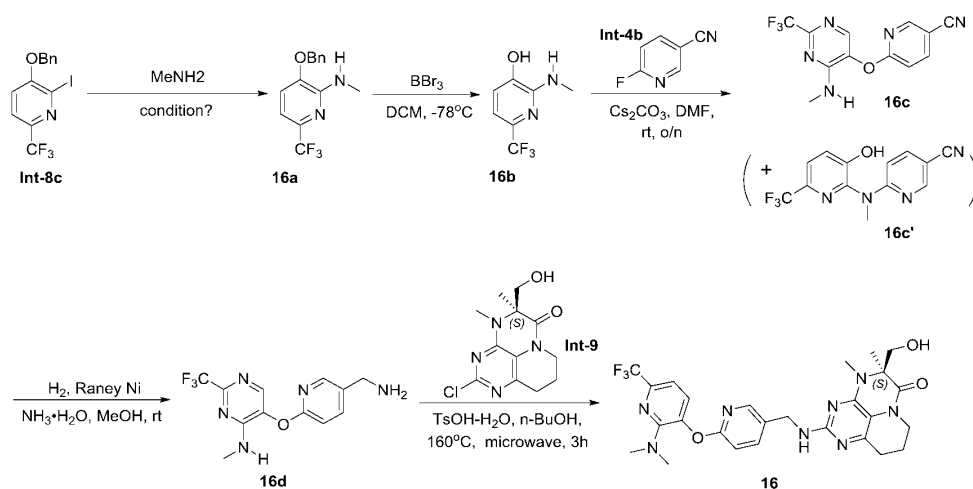
第一步：将化合物 **Int-12** (99 mg, 0.31 mmol) 溶于正丁醇 (2 mL) 中，加入化合物 **Int-9** (50 mg, 0.17 mmol) 和对甲苯磺酸一水合物 (6 mg, 35 μ mol)，反应液在微波条件下，160 °C 搅拌 3 小时。待反应液冷却至室温，减压浓缩，残余物用反相制备 HPLC 纯化得到白色固体 **15** (28 mg, 收率 28%)。ESI-MS (m/z): 559.3 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.07 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.89 (br s, 1H), 5.06 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.43-4.31 (m, 2H), 3.78-3.67 (m, 2H), 3.65-3.60 (m, 1H), 3.58-3.52 (m, 1H), 3.35-3.25 (m, 2H), 3.00-2.90 (m, 9H), 2.55-2.45 (m, 2H), 1.90-1.75 (m, 2H), 1.33 (s, 3H)。

实施例 16

(S)-5-(羟甲基)-4,5-二甲基-2-(((6-((2-(甲基氨基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧代)吡啶-3-基)甲基)氨基)-4,5,9,10-四氢-6H,8H-吡啶并[3,2,1-脱]蝶啶-6-酮



实施例 16 由以下步骤制备：



第一步：将 **Int-8c** (500 mg, 1.18 mmol)，甲胺盐酸盐 (133 mg, 1.98 mmol)，三(二亚苄基丙酮)二钯 (120 mg, 0.13 mmol)，叔丁醇钾 (591 mg, 5.28 mmol)，2-二环己膦基-2'-(N,N-二甲胺)-联苯 (155 mg, 0.39 mmol) 溶于甲苯，反应体系置换氮气后，在氮气氛围下 80°C 下反应 16 小时，LCMS 监测反应结束。用硅藻土过滤不溶物，用乙酸乙酯淋洗，滤液浓缩。残余物通过硅胶柱层析纯化（石油醚/乙酸乙酯 = 10/1），得到黄色油状液体 **16a** (278 mg, 收率 73%)。MS (m/z): 283.3 [M+H]⁺。

第二步：将化合物 **16a** (152 mg, 0.54 mmol) 溶于二氯甲烷 (3 mL) 中，并将反应液的温度降低到 -78°C，之后加入三溴化硼 (674 mg, 269 mmol)，在 -78°C 下反应 2 小时，LCMS 监测反应结束。加入水 (10 mL)，待反应升温至室温，用 4 M 氢氧化钠溶液调节反应液的 pH 值为 6，用二氯甲烷萃取。有机相用饱和氯化钠水溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，残余物通过硅胶柱层析纯化（石油醚/乙酸乙酯 = 1/1）得到黄色油状液体 **16b** (81 mg, 收率 78%)。MS (m/z): 193.4 [M+H]⁺。

第三步：将 **16b** (81 mg, 0.42 mmol)，**Int-4b** (26 mg, 0.21 mmol) 和碳酸铯 (137 mg, 0.42 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL)，常温下搅拌 16 小时，LCMS 监测反应结束。加入水 (10 mL)，减压抽滤，得到淡黄色固体 **16c** (47 mg, 收

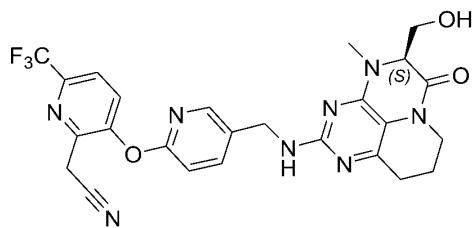
率 38%) MS (m/z): 295.2 [M+H]⁺。

第四步：将化合物 **16c** (47 mg, 0.16 mmol)，溶于甲醇 (10 mL)，依次向反应体系加入氨水 (1 mL) 和雷尼镍 (3 mL, 水悬浮液)，通过氢气球置换氢气并在氢气氛围、室温条件下反应 16 小时，LCMS 监测反应结束。反应液用硅藻土过滤，滤液浓缩后通过硅胶柱层析 (二氯甲烷:甲醇 = 10/1) 纯化，得到棕色油状液体 **16d** (45 mg, 收率 94%)。MS (m/z): 299.2 [M+H]⁺。

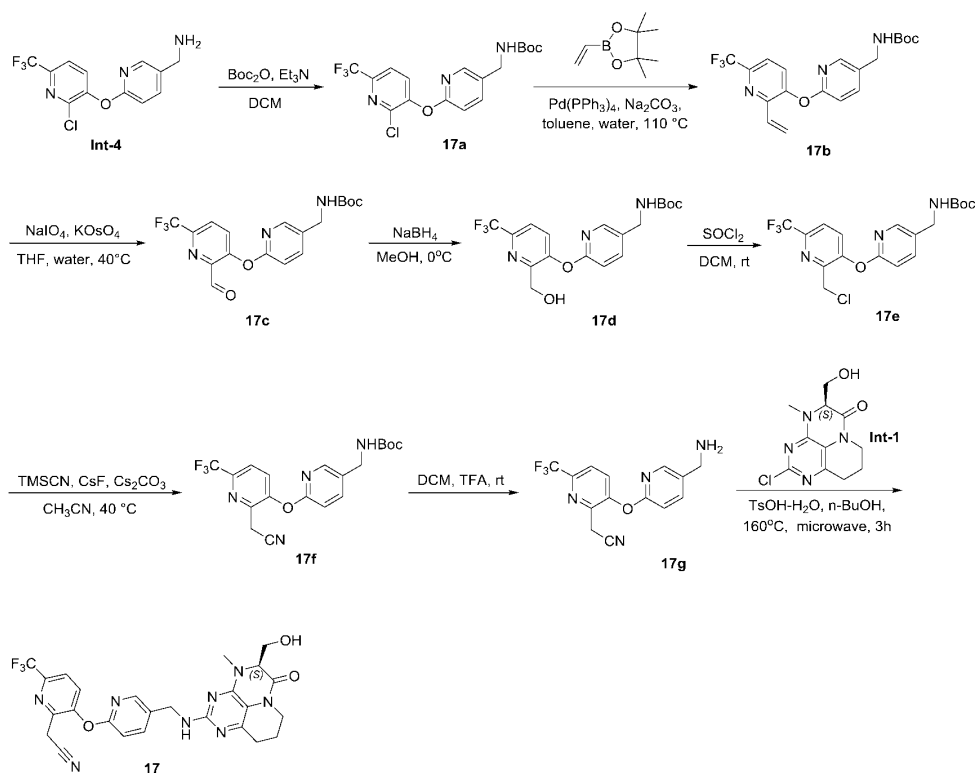
第五步：将化合物 **16d** (45 mg, 0.15 mmol) 溶于正丁醇 (2 mL) 中，加入化合物 **Int-9** (42 mg, 0.15 mmol) 和对甲苯磺酸一水合物 (3 mg, 0.02 mmol)，反应液在微波条件下，160 °C 搅拌 3 小时。待反应液冷却至室温，减压浓缩，残余物用反相制备 HPLC 纯化得到白色固体 **16** (9 mg, 收率 13%)。ESI-MS (m/z): 545.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.08 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J* = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.97-6.91 (m, 2H), 6.88 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.36 (q, *J* = 7.1, 5.5 Hz, 2H), 3.80-3.67 (m, 2H), 3.62 (td, *J* = 8.6, 8.0, 3.9 Hz, 1H), 3.54 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.79 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H), 1.92-1.74 (m, 2H), 1.33 (s, 3H)。

实施例 17

(S)-2-(3-((5-(((5-(羟甲基)-4-甲基-6-羧基-5,6,9,10-四氢-4H,8H-吡啶并[3,2,1-脱]蝶啶-2-基)氨基)甲基)吡啶-2-基)氧代)-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙酰脲



实施例 17 由以下步骤制备：



第一步：冰水浴条件下，将碳酸酐二叔丁酯（1.75 g，8.02 mmol）滴加到 **Int-4**（2.03 g，6.68 mmol）和三乙胺（1.39 mL，10.02 mmol）的二氯甲烷（40 mL）溶液中。反应液在室温条件下搅拌 16 小时后，加入水淬灭反应。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，有机相浓缩后通过硅胶柱层析（石油醚：乙酸乙酯 = 3:1）纯化得到白色固体 **17a**（1.95 g，收率 72%）。ESI-MS (m/z): 403.9 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

第二步：将化合物 **17a**（675 mg，1.67 mmol），乙烯基硼酸频哪醇酯（1.29 g，8.36 mmol），四三苯基磷钯（194 mg，0.17 mol），碳酸钠（354 mg，3.34 mmol）加入水（3 mL）和 1, 4-二氧六环（17 mL）的混合溶液中。反应体系置换氮气后，在 120°C 、氮气保护条件下搅拌 16 小时后，LCMS 监测反应结束。减压蒸馏除去溶剂，加入水和乙酸乙酯萃取，合并有机相并用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，有机相浓缩后通过硅胶柱层析（石油醚：乙酸乙酯 = 3:1）纯化得到白色固体 **17b**（609 mg，收率 92%）。ESI-MS (m/z): 396.4 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

第三步：将高碘酸钠（907 mg, 4.24 mmol）加入到 **17b**（559 mg, 1.41 mmol）的四氢呋喃（12 mL）和水（3 mL）的混合溶液中，反应液在室温下搅拌一分钟后，向其加入钼酸钾（41mg, 0.14 mmol）。反应液在 40 °C 条件下搅拌 2 小时后，LCMS 监测反应结束。加入水和乙酸乙酯萃取，合并有机相并依次用硫代硫酸钠水溶液、饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，有机相浓缩后得到粗产品 **17c**。ESI-MS (m/z): 398.3 [M + H]⁺。

第四步：冰水浴条件下，将硼氢化钠（80 mg, 2.12 mmol）加入到粗产品 **17c** 的甲醇（15 mL）溶液中。反应液在该温度下继续搅拌两个小时。LCMS 监测反应结束后，加入水和乙酸乙酯萃取，合并有机相并用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，有机相浓缩后通过硅胶柱层析（石油醚:乙酸乙酯 = 2:1）纯化得到白色固体 **17d**（359 mg, 两步收率 64%）。ESI-MS (m/z): 400.3 [M + H]⁺。

第五步：将二氯亚砷（0.13 mL, 1.80 mmol）滴加到 **17d**（359 mg, 0.90 mmol）的二氯甲烷（14 mL）溶液中。反应液在室温条件下搅拌 2 小时后，LCMS 监测反应结束。减压蒸馏浓缩反应液得到粗产品 **17e**。ESI-MS (m/z): 418.2 [M + H]⁺。

第六步：在 10 °C 条件下，将三甲基氯硅烷（178 mg, 1.80 mmol）滴加到氟化铯（119 mg, 1.80 mmol）的乙腈（8 mL）溶液中。反应液搅拌 30 分钟后，向其加入碳酸铯（586 mg, 1.80 mmol）和上述粗产品 **17e**，反应液升温至 40 °C 并在该温度下继续搅拌 16 小时。LCMS 监测反应结束后，加入水和乙酸乙酯萃取，合并有机相并用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，有机相浓缩后得到粗产品 **17f**。ESI-MS (m/z): 409.3 [M + H]⁺。

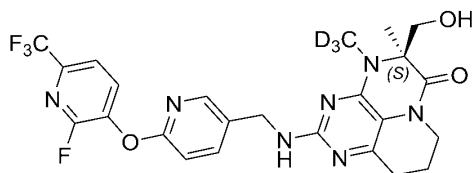
第七步：将三氟乙酸（2 mL）滴加到上述粗产品 **17f** 的二氯甲烷（8 mL）溶液中。反应液在室温条件下搅拌 1.5 小时后，LCMS 监测反应结束。减压蒸馏浓缩反应液，加入氢氧化钠水溶液至 pH 为 8，乙酸乙酯萃取，合并有机相并用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，有机相浓缩后得到粗产品 **17g**。ESI-MS (m/z): 309.3

$[M+H]^+$ 。

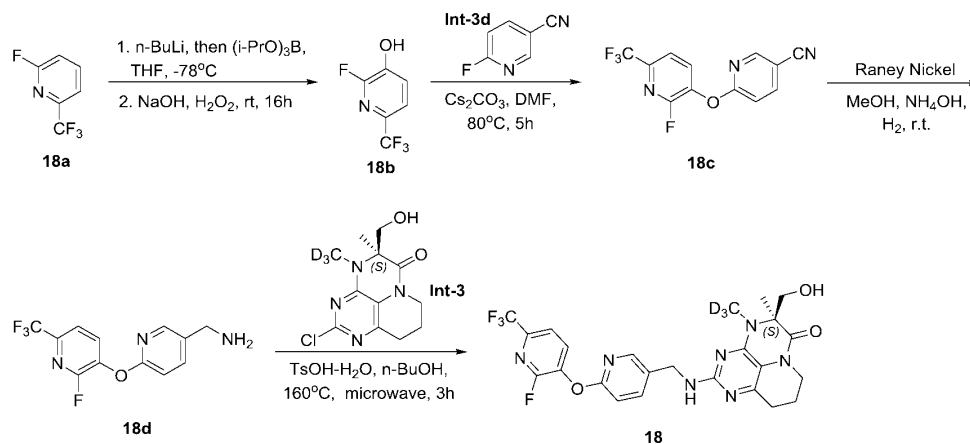
第八步：将化合物 **Int-1** (50 mg, 0.19 mmol) 溶于正丁醇 (2 mL) 中，加入化合物 **Int-17g** (69 mg, 粗品) 和对甲苯磺酸一水合物 (7 mg, 37 μ mol)，反应液在微波条件下，160 °C 搅拌 3 小时。LCMS 监测反应结束。反应液通过反相制备 HPLC 纯化得到白色固体 **17** (20 mg, 四步反应收率 4%)。ESI-MS (m/z): 541.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.15 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 8.01-7.87 (m, 3H), 7.20 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.97 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.42 (dd, $J = 15.1$, 6.5 Hz, 1H), 4.34 (dd, $J = 15.2$, 6.2 Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.11-3.98 (m, 2H), 3.77-3.65 (m, 2H), 3.32-3.27 (m, 0H), 2.96 (s, 3H), 2.50-2.44 (m, 2H), 1.97-1.84 (m, 1H), 1.83-1.68 (m, 1H)。

实施例 18

(S)-2-(((6-((2-氟-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧代)吡啶-3-基)甲基)氨基)-5-(羟甲基)-5-甲基-4-(甲基- d_3)-4,5,9,10-四氢-6H,8H-吡啶并[3,2,1-脱]蝶啶-6-酮



实施例 18 由以下步骤制备：



第一步：将化合物 **18a** (300 mg, 1.82 mmol) 溶于无水四氢呋喃 (5 mL) 中，氮气保护下，降温至 -78°C，开始缓慢滴加正丁基锂 (1.19 mL, 1.91 mmol)，一小时后，开始滴加硼酸三异丙酯 (0.63 mL, 2.73 mmol)，两小时后 LCMS 监测反应结束。缓慢滴加水淬灭反应，当体系升温至 0 °C 时开始滴加氢氧化钠水溶液 (4M, 1.36 mL, 5.45 mmol) 和双氧水 (1 mL)，在室温条件下反应 16 小时。反应液用盐酸 (2M) 酸化，用二氯甲烷萃取三次，浓缩，残余物通过硅胶柱层析纯化 (二氯甲烷:甲醇 = 10:1) 得到黄色固体 **18b** (280 mg, 收率 85%)。MS (m/z): 180.5 [M-H]⁻。

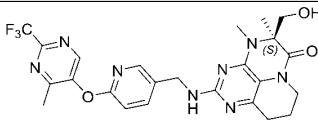
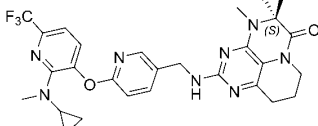
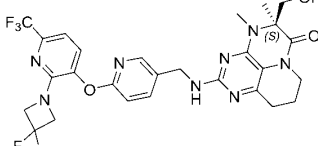
第二步：将化合物 **18b** (280 mg, 1.55 mmol)、**Int-3d** (226 mg, 1.86 mmol) 和碳酸铯 (1.01 g, 3.09 mmol) 加入到乙腈 (10 mL) 中，在室温下反应 16 小时，LCMS 监测反应结束。减压蒸馏除去乙腈，再加入水和乙酸乙酯萃取，合并有机相并用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，有机相浓缩后通过硅胶柱层析 (石油醚:乙酸乙酯 = 5:1) 纯化得到黄色油状液体 **18c** (270 mg, 收率 61%)。ESI-MS (m/z): 284.4 [M+H]⁺。

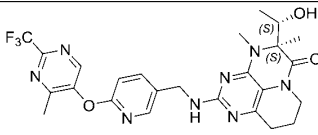
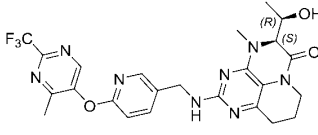
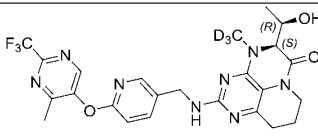
第三步：将化合物 **18c** (270 mg, 0.95 mmol) 溶于甲醇 (30 mL)，依次向反应体系加入氨水 (3.5 mL) 和雷尼镍 (3.5 mL, 水混悬液)，通过氢气球置换氢气并在氢气氛围、室温条件下反应 3 小时，LCMS 监测反应结束。反应液用甲醇稀释，抽滤，滤液浓缩得到棕色油状液体 **18d** (270 mg, 收率 98%)。ESI-MS (m/z): 271.5 [M+H]⁺。

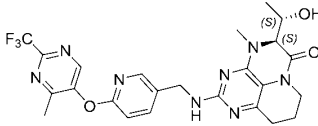
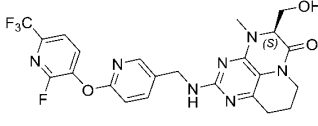
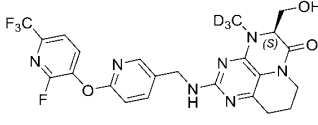
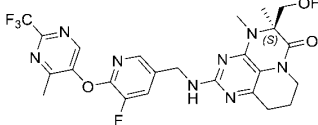
第四步：将化合物 **18d** (65.33 mg, 0.23 mmol) 溶于正丁醇 (2 mL) 中，加入化合物 **Int-3** (50 mg, 0.17 mmol) 和对甲苯磺酸一水合物 (3.32 mg, 17 μmol)，反应液在微波条件下，160 °C 搅拌 3 小时。待反应液冷却至室温，减压浓缩，残余物用反相制备 HPLC 纯化得到白色固体 **18** (5.27 mg, 收率 5%)。ESI-MS (m/z): 536.5 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.20 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.92 (dd, *J* = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.5

Hz, 1H), 6.98-6.89 (m, 1H), 5.07 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.43-4.33 (m, 2H), 3.79-3.68 (m, 2H), 3.66-3.60 (m, 1H), 3.59-3.52 (m, 1H), 2.50-2.46 (m, 2H), 1.89-1.75 (m, 2H), 1.33 (s, 3H)。

根据以上实施例描述的合成路线和中间体的合成方法，可以得到以下实施例。

实施 例	结构	分析数据
19		ESI-MS (m/z): 531.5 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.88 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.93 (dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.96-6.90 (m, 1H), 5.10-5.04 (m, 1H), 4.40-4.35 (m, 2H), 3.77-3.69 (m, 2H), 3.65-3.60 (m, 1H), 3.58-3.53 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.49-2.47 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.86-1.79 (m, 2H), 1.34 (s, 3H).
20		ESI-MS (m/z): 585.5 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.05 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.82 (dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.88 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.51-4.23 (m, 2H), 3.76-3.66 (m, 2H), 3.62 (ddd, $J = 12.6, 7.4, 4.3$ Hz, 1H), 3.54 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.64 (dp, $J = 10.3, 3.3$ Hz, 1H), 2.47 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 1.91-1.74 (m, 2H), 1.33 (s, 3H), 0.63-0.52 (m, 2H), 0.42-0.26 (m, 2H).
21		ESI-MS (m/z): 606.4 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.08 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.86 (dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.08 (t, $J = 5.5$ Hz,

		1H), 4.45-4.40 (m, 4H), 4.38-4.33 (m, 2H), 3.75-3.65 (m, 2H), 3.63-3.57 (m, 1H), 3.55-3.50 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.50-2.42 (m, 2H), 1.85-1.75 (m, 2H), 1.31 (s, 3H).
22		ESI-MS (m/z): 544.3 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.86 (s, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.93-7.89 (m, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.86 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 4.44-4.29 (m, 2H), 4.01 (d, <i>J</i> = 12.6 Hz, 1H), 3.80-3.70 (m, 1H), 3.31-3.21 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.87-1.80 (m, 2H), 1.51 (s, 3H), 0.94 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3H).
23		ESI-MS (m/z): 531.5 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.87 (s, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.93 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.07-6.96 (m, 1H), 4.92 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 4.46-4.39 (m, 1H), 4.36-4.29 (m, 1H), 4.16-4.08 (m, 1H), 3.92-3.84 (m, 2H), 3.17-3.11 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.51-2.45 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.97-1.90 (m, 1H), 1.80-1.69 (m, 1H), 1.09 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 3H).
24		ESI-MS (m/z): 534.5 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.86 (s, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.92 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.10-6.94 (m, 1H), 4.91 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 4.45-4.38 (m, 1H), 4.35-4.27 (m, 1H), 4.14-4.06 (m, 1H), 3.95 – 3.83 (m, 2H), 3.17-3.08 (m, 1H), 2.51-2.45 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.96-1.88 (m, 1H), 1.79-1.68 (m, 1H), 1.08 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H).

25		ESI-MS (m/z): 531.5 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.86 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.95-7.85 (m, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.01 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 1H), 4.44-4.31 (m, 2H), 4.19-4.03 (m, 2H), 4.02 (s, 1H), 3.30 (s, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.47-2.44 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.85-1.76 (m, 2H), 0.99 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H).
26		ESI-MS (m/z): 520.4 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.18 (t, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.90 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 6.93 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 4.97 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 4.45-4.28 (m, 2H), 4.11-3.93 (m, 2H), 3.77-3.64 (m, 2H), 3.31-3.27 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.47-2.43 (m, 2H), 1.94-1.83 (m, 1H), 1.82-1.71 (m, 1H).
27		ESI-MS (m/z): 523.5 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.24 (s, 1H), 8.18 (t, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.94-7.87 (m, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.92 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.48-4.28 (m, 2H), 4.08-3.94 (m, 2H), 3.75-3.65 (m, 2H), 2.46-2.40 (m, 2H), 1.95-1.84 (m, 1H), 1.80-1.71 (m, 1H).
28		ESI-MS (m/z): 549.5 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.98 (s, 1H), 8.01-7.84 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 5.05 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 4.52-4.34 (m, 2H), 3.79-3.67 (m, 2H), 3.66-3.59 (m, 1H), 3.60-3.53 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.55-2.45 (m, 5H), 1.90-1.77 (m, 2H), 1.34 (s, 3H).

Wnt 通路抑制剂生物学筛选和结果

试验例 1: Colo205-LUC-TCF/LEF-M1 报告细胞系构建

Colo205 细胞系（中科院细胞库, Cat # TCHu102）购买于中科院细胞库，扩增传代培养后，于细胞的指数生长期，以 lipo3000 脂质体转染的方法，转染带有 TCF/LEF 转录因子驱动的萤光素酶报告质粒（Promega）。该质粒带有抗性基因，可以进行抗性筛选。转染在 10cm 培养皿中进行，使用无抗性的常规完全培养基。2 天后，更换带有抗性的培养基，继续培养。之后每 2 天更换抗性培养基，并将悬浮细胞丢弃，原始培养基离心去除细胞和碎片后保留，作为适应性培养基。当细胞长满培养皿后，将细胞消化下来，计数，传代于 96 孔板，使每孔中含有的细胞数量平均为 1.5 个/孔，传代时使用适应培养基。其余细胞进行冻存。传代后培养 4 小时，让细胞贴壁，然后在显微镜下观察各孔的细胞数量。每孔仅 1 个细胞的孔进行标记，其为单克隆孔。而后正常培养，每 2 天更换培养基，并进行观察。前期单克隆细胞有继续生长的孔，进行 2 次标记，可更换为正常的带抗性培养基。当有单克隆孔长满 96 孔板板孔时，将其消化传代到 24 孔培养板，24 孔板长满后，传代到 1 个 96 孔板和 1 个 6 孔板，96 孔板细胞至少 6 孔，其中 3 孔加入已知的 Wnt 抑制剂，另外 3 孔不作处理。24h 后，96 孔板细胞加入萤光检测试剂，检测萤光强度。选择其中不处理时有萤光表达，且抑制后萤之光降低的细胞系，进一步培养。Colo205-LUC-TCF/LEF-M1 细胞系为上述筛选出的细胞系之一，其生长曲线、细胞形态、细胞生长状态与原始 Colo205 细胞相似，且其加抑制剂处理和不处理的萤光信号之比在所有细胞系中属于较大的，比值在 4h 时抑制时可达 4-5 倍，完全适用于后期的 Wnt 抑制剂的筛选。

试验例 2: 化合物对 Colo205-LUC-TCF/LEF-M1 报告细胞系上抑制能力的检测

Colo205-LUC-TCF/LEF-M1 细胞株为稳定转 pGL4.49-LUC2-TCF/LEF 载体的报告工具细胞，其 β -catenin Wnt 通路持续激活，加入抑制剂后，Wnt 通路被抑制，载体上 TCF/LEF 顺式元件调控的萤火虫萤光素酶表达量下降，后续加入检测底物后，检测到的光信号相应下降，从而检测出化合物的抑制效果。

向 96 孔的细胞培养板，每孔中加入 100uL，最高浓度 20uM 的化合物，化合物

浓度做3倍梯度稀释。然后向各孔中接种10000个稳定转染过报告基因的colo205细胞和100uL培养基，同时做相应的阳性、阴性对照孔。将细胞放入5% CO2细胞培养箱，37℃培养4h，4小时后，去除培养液，向各孔添加含相应的萤火虫荧光素酶底物的试剂（Promega）100uL，测定荧光素酶报告基因的活性。用SpectraMax 在全波长模式下读取发光强度。仅由DMSO处理的细胞的光信号强度为阳性对照，无细胞孔的光信号强度为阴性对照，计算各化合物的IC50的浓度。Colo 205 报告基因检测数据汇总于表1。

表 1、化合物对 Colo205-LUC-TCF/LEF 报告基因抑制的 IC50 值

化合物	Colo205-LUC-TCF/LEF reporter IC50 (nM)	化合物	Colo205-LUC-TCF/LEF reporter IC50 (nM)
1	15.54	2	22.47
3	15.64	4	66.31
5	50.91	6	65.63
7	10.66	8	32.04
9	13.75	10	3.89
11	14.00	12	9.09
13	6.86	14	35.23
15	<0.1	16	21.52
17	263.98	18	29.90
19	34.77	20	1.46
21	4.94	22	90.04
23	64.65	24	47.97
25	69.43	26	43.84
27	30.65	28	27.40

试验例 3：化合物对 Wnt 突变细胞株（Colo205、H929、HepG2 和 DU4475）和非 Wnt 突变细胞株（RKO）的增殖抑制试验

试验中使用的细胞株为 Wnt 通路持续激活的，且其增殖为 Wnt 通路依赖型的 Colo205、H929、HepG2 和 DU4475 细胞系；而正常情况下 Wnt 通路不激活，且

增殖不依赖于 Wnt 通路的 RKO 细胞系作为对照细胞系，判断本发明的化合物对于 Wnt 依赖的增殖的抑制作用是否由于其它非特异毒性造成的。

将培养于各自的培养基中的 Colo205、H929、DU4475、HepG2 和 RKO 细胞株在对数生长期时处理，收集细胞后制备成已知浓度的均匀的细胞悬液，然后向 96 孔细胞培养板中加入细胞悬液，使每孔中含有 1000-4000 个细胞。放入 5% CO2 胞培养箱，37℃培养 20-24h。第二天向各细胞培养孔中加入已经完全溶解的，3 倍梯度稀释的化合物，使细胞培养孔中的最终最高浓度为 10uM，继续培养 96h。

本试验使用 Promega 的细胞活性检测试验进行检测，细胞增殖越多，则最终的信号强度越强。检测仪器为 SpectraMax，全波长模式。仅加入 DMSO 的孔作为阳性对照孔，未接种细胞的孔为阴性对照孔，计算各化合物对于 Wnt 持续激活或增殖依赖的细胞的增殖抑制的 IC50 值，以及对于 Wnt 未激活的或增殖不依赖的细胞的增殖抑制的 IC50 值，评估化合物对于 Wnt 通路的抑制作用和对于正常细胞的毒性作用（表 2）。

表 2、化合物对 Wnt 突变细胞株的增殖抑制的 IC₅₀ 值

化合物	抗增殖 IC ₅₀ (nM)				
	Colo205	DU4475	H929	HepG2	RKO
1	7.81	3.17	40.31	1.45	>10000
2	8.67	5.05	47.72	1.68	>10000
3	4.48	3.06	20.04	2.17	>10000
4	42.59	25.75	277.77	89.74	>10000
5	20.56	14.37	160.44	33.52	>10000
6	9.05	47.39	302.67	109.23	>10000
7	5.54	3.59	52.25	15.55	>10000
8	24.17	9.60	86.86	35.08	>10000
9	8.43	0.46	36.39	11.29	>10000
10	2.34	<0.5	17.97	3.54	>10000
11	11.85	1.47	83.14	32.79	>10000
12	6.52	0.82	31.26	12.13	>10000
13	11.49	1.58	54.01	19.14	>10000
14	70.27	ND	ND	78.97	>10000
15	1.35	ND	ND	1.3	>10000
16	<0.1	1.2	103.43	1.13	>10000
17	178.81	42.94	598.96	878.88	>10000

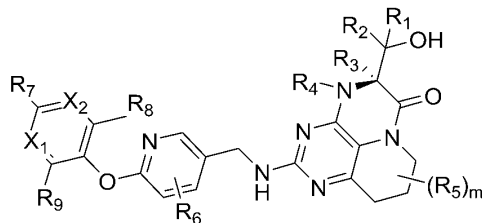
18	7.43	6.72	78.78	22.07	>10000
19	26.61	14.78	58.28	31.15	>10000
20	<0.1	<0.1	51.96	3.22	>10000
21	<0.1	4.83	254.70	1.52	>10000
22	64.28	38.63	308.51	223.64	>10000
23	53.66	16.01	191.72	37.45	>10000
24	46.48	23.19	5.61	36.96	>10000
25	64.45	15.95	97.99	68.02	>10000
26	18.95	12.07	98.82	13.64	>10000
27	22.80	24.59	90.15	38.34	>10000
28	25.67	16.82	126.40	61.33	>10000

ND = 未测试

上述结果表明,本发明化合物对于突变细胞株 Colo205、DU4475、NCI-H929 和 HepG2 具有显著的抑制活性,而对 Hela 和 RKO 细胞株基本不具有显著抑制活性,这表明本发明化合物具有显著的 Wnt 依赖的增殖抑制作用。

权利要求书

- 1、一种具有式 I 结构的化合物或其药学上可接受的盐、同位素衍生物、立体异构体：



式I

其中，X₁、X₂同时为N，或者其中一个为N，另一个为CH；

R₁、R₂各自独立地表示氢、卤素、(C₁-C₆)烷基、卤代(C₁-C₆)烷基；

R₃表示氢、卤素、(C₁-C₆)烷基、卤代(C₁-C₆)烷基；

R₄表示氢、卤素、(C₁-C₆)烷基、卤代(C₁-C₆)烷基，或者R₄与R₂形成4-8元环；

R₅各自独立地表示氢、卤素、(C₁-C₆)烷基、卤代(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₈)环烷基、卤代(C₃-C₈)环烷基，或者连接在同一个碳原子上的两个R₅形成3-5元环；m为0、1、2或3；

R₆各自独立地表示氢、卤素、-CN、(C₁-C₆)烷基、卤代(C₁-C₆)烷基；

R₇表示氢、卤素、(C₁-C₆)烷基、卤代(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₈)环烷基、卤代(C₃-C₈)环烷基、-OR_a、-卤代OR_a、-SR_a、-卤代SR_a；

R₈表示氢、(C₁-C₆)烷基、卤代(C₁-C₆)烷基；

R₉表示卤素、(C₁-C₆)烷基、卤代(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₈)环烷基、卤代(C₃-C₈)环烷基、-(C₁-C₆)亚烷基CN、-卤代(C₁-C₆)亚烷基CN、-(C₃-C₈)亚环烷基CN、-卤代(C₃-C₈)亚环烷基CN、-NR_aR_a'、-(C₁-C₆)亚烷基NR_aR_a'、-卤代(C₁-C₆)亚烷基NR_aR_a'，其中R_a、R_a'可以和与之相连的N形成4-8元环；

R_a、R_a'各自独立地表示氢、(C₁-C₆)烷基、卤代(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₈)环烷基或者卤代(C₃-C₈)环烷基。

- 2、根据权利要求1所述的具有式I结构的化合物或其药学上可接受的盐、同位素衍生物、立体异构体，其中，R₄选自(C₁-C₆)烷基、卤代(C₁-C₆)烷基。

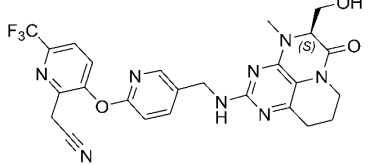
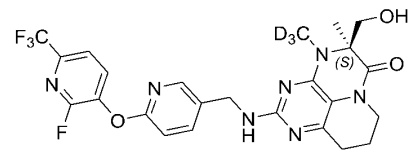
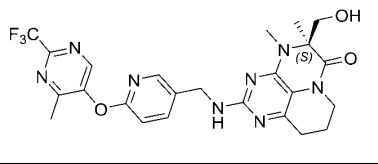
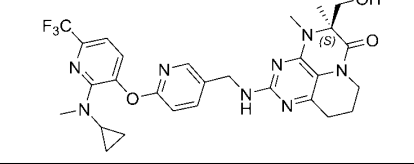
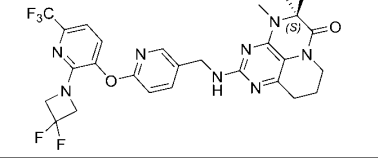
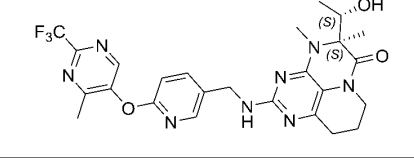
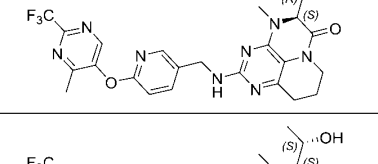
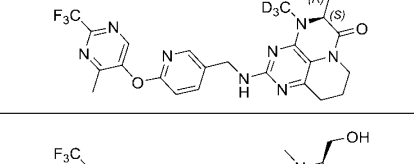
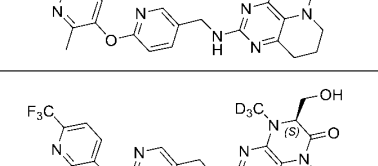
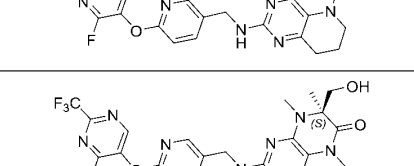
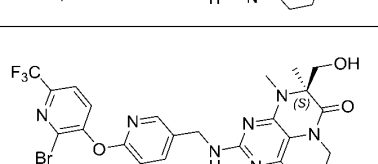
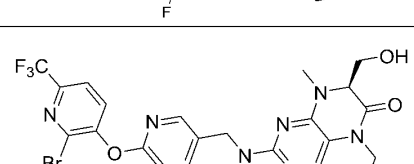
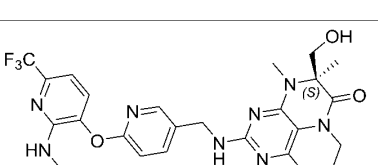
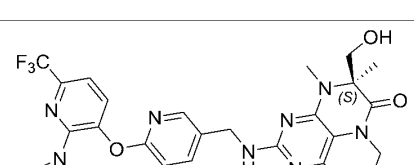
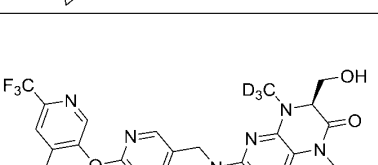
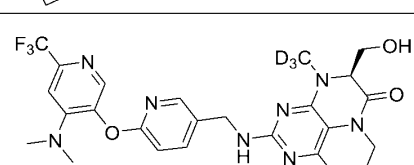
- 3、根据前述任一权利要求所述的具有式I结构的化合物或其药学上可接受的盐、同位素衍生物、立体异构体，其中，R₅选自氢、卤素、(C₁-C₆)烷基、卤代(C₁-C₆)

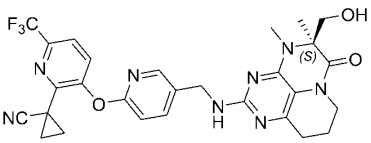
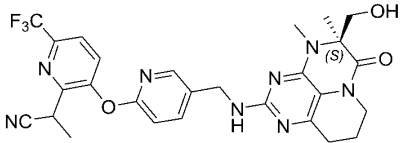
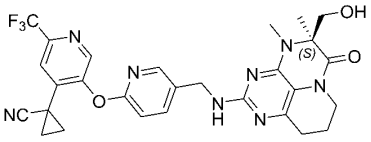
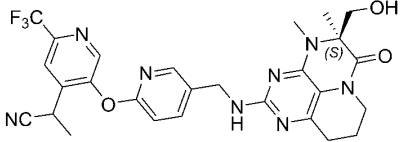
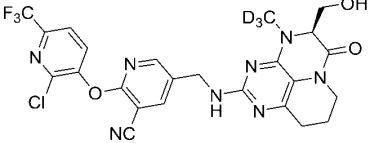
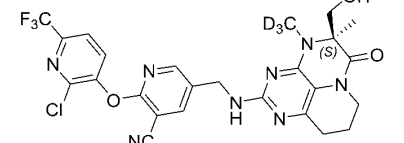
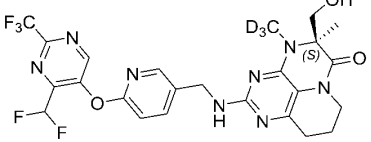
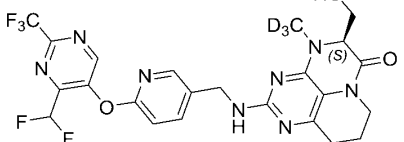
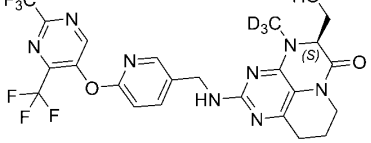
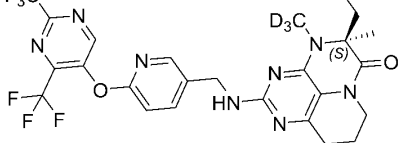
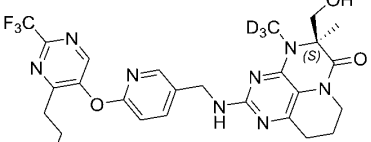
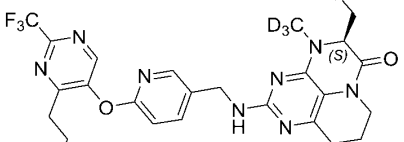
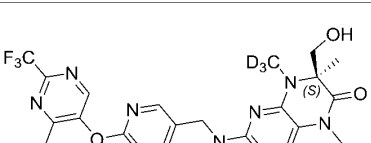
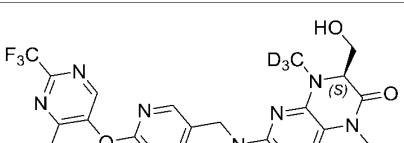
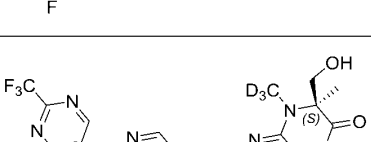
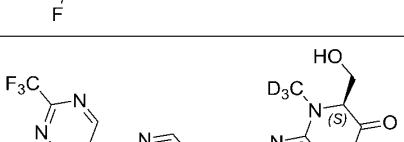
烷基。

- 4、根据前述任一权利要求所述的具有式I结构的化合物或其药学上可接受的盐、同位素衍生物、立体异构体，其中，R₅为卤素。
- 5、根据前述任一权利要求所述的具有式I结构的化合物或其药学上可接受的盐、同位素衍生物、立体异构体，其中，R₅为氟。
- 6、根据前述任一权利要求所述的具有式I结构的化合物或其药学上可接受的盐、同位素衍生物、立体异构体，其中，R₆为氢。
- 7、根据前述任一权利要求所述的具有式I结构的化合物或其药学上可接受的盐、同位素衍生物、立体异构体，其中，X₁、X₂同时为N，R₉选自(C₁-C₆)烷基、卤代(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₈)环烷基、卤代(C₃-C₈)环烷基。
- 8、根据前述任一权利要求所述的具有式I结构的化合物或其药学上可接受的盐、同位素衍生物、立体异构体，其中，当X₁、X₂同时为N时，R₇不是卤素。
- 9、根据前述任一权利要求所述的具有式I结构的化合物或其药学上可接受的盐、同位素衍生物、立体异构体，其中，R₇选自(C₁-C₆)烷基、卤代(C₁-C₆)烷基。
- 10、根据前述任一权利要求所述的具有式I结构的化合物或其药学上可接受的盐、同位素衍生物、立体异构体，其中，当X₁、X₂同时为N时，R₉表示卤素、(C₁-C₆)烷基、卤代(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₈)环烷基、卤代(C₃-C₈)环烷基、-(C₁-C₆)亚烷基CN、-卤代(C₁-C₆)亚烷基CN、-(C₃-C₈)亚环烷基CN、-卤代(C₃-C₈)亚环烷基CN、-NR_aR_a'、-(C₁-C₆)亚烷基NR_aR_a'、-卤代(C₁-C₆)亚烷基NR_aR_a'，其中R_a、R_a'可以和与之相连的N形成4-8元环。
- 11、根据前述任一权利要求所述的具有式I结构的化合物或其药学上可接受的盐、同位素衍生物、立体异构体，其中，当X₁、X₂其中一个为N，另一个为CH时，R₉表示卤素、-(C₁-C₆)亚烷基CN、-卤代(C₁-C₆)亚烷基CN、-(C₃-C₈)亚环烷基CN、-卤代(C₃-C₈)亚环烷基CN、-NR_aR_a'、-(C₁-C₆)亚烷基NR_aR_a'、-卤代(C₁-C₆)亚烷基NR_aR_a'，其中R_a、R_a'可以和与之相连的N形成4-8元环。
- 12、根据前述任一权利要求所述的具有式I结构的化合物或其药学上可接受的盐、同位素衍生物、立体异构体，其中，当X₁、X₂其中一个为N，另一个为CH时，R₉表示(C₁-C₆)烷基、卤代(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₈)环烷基、卤代(C₃-C₈)环烷基。
- 13、一种化合物，或其药学上可接受的盐、同位素衍生物、立体异构体，其中所述化合物具有如下结构：

编号	化合物结构	编号	化合物结构
----	-------	----	-------

1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	
13		14	
15		16	

17		18	
19		20	
21		22	
23		24	
25		26	
27		28	
29		30	
31		32	
33		34	

35		36	
37		38	
39		40	
41		42	
43		44	
45		46	
47		48	
49		50	

51		52	
53		54	
55		56	
57		58	
59		60	
61		62	
63		64	
65		66	

67		68	
69		70	
71		72	
73		74	
75		76	
77		78	
79			

14、药物组合物，包含前述任一权利要求所述的化合物或其药学上可接受的盐、同位素衍生物、立体异构体，以及任选的可药用载体。

15、权利要求 1-13 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、同位素衍生物

物、立体异构体或者权利要求 14 所述的药物组合物在制备用于预防和/或治疗癌症、肿瘤、炎症性疾病、自身免疫性疾病或免疫介导性疾病的药物中的用途。