

并环化合物及其制备方法、药物组合物和应用

技术领域

本发明涉及有机化合物，特别是涉及一种并环化合物及其制备方法、药物组合物和应用。

5

背景技术

生长抑素受体家族(somatostatin receptors, SSTRs)是一类介导生长抑素及其类似物并具有多种生物学效应的 G 蛋白偶联受体家族，其生理功能和作用机制长期以来倍受关注。研究表明，这些细胞膜上存在特定膜受体包括 SSTR1、SSTR2、SSTR3、SSTR4 以及 SSTR5，它们可以通过 cAMP、PTP 和 MAPK 信号通路，在调控生长激素(GH)分泌、诱导细胞凋亡、抑制肿瘤细胞增生、抑制胰岛素作用 10 和抑制细胞生长等生物学过程发挥重要的作用，同时还表现出与其它 G 蛋白偶联受体性质相似的动力学特征。

生长抑素(somatostatin, SST)是一种广泛分布于中枢神经系统和周围组织的环状多肽，在体内以 14 肽(SST-14)和 28 肽(SST-28)两种形式存在。已有研究结果表明，SST 作为信号分子由细胞膜上的 SSTR 受体家族介导。SST 只有 2 种形式。SST 生理功能的复杂性是通过受体的复杂性来体现的。因此，SSTR 的生物学意义从某种程度上比 SST 还重要。SSTRs 与其它 G 蛋白偶联的受体结构相似，有 7 个跨膜(transmembrane, TM) α 螺旋结构，N 端区域有 N-糖基化位点和棕榈酰基化位点(SSTR3 除外)。另外，在 TM7 还存在 SSTR 特有的高度保守的氨基酸序列。

SSTRs 通过 G 蛋白与多种细胞效应系统相偶联，主要涉及以下 4 条重要的信号传导途径：一是环腺苷酸(cAMP)途径；二是电压依赖的 Ca^{2+} 途径；三是有丝分裂原激活的蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)途径；四是蛋白酪氨酸磷酸酶(protein tyrosine phosphatase, PTP)途径。

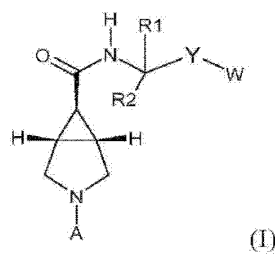
SSTR1 与抑制细胞生长有关；SSTR3 除了诱导细胞凋亡，还参与抑制 GH、胰岛素的释放，以及处理和调节感觉信号以及感觉功能与内脏功能、嗅觉与其他感觉功能的整合；SSTR4 也抑制 GH 和胰岛素的释放，并协调锥体外系运动与感觉功能；SSTR2 与 SSTR5 在调控动物的生长过程中起主要作用，主要抑制 GH、胰岛素释放，参与中枢整合作用，还参与介导肿瘤的抗增殖作用及诱导细胞凋亡， 25 其是介导抗肿瘤作用的主导亚型。这些结果均揭示内分泌和免疫之间存在着密切的关系。

在这五种受体中，SSTR4 作为中枢神经系统病理、炎症甚至疼痛机制的潜在介质已经走到了最前沿。靶向 SSTR4 具有额外的优势，它限制了垂体的分泌，但没有抑制胰高血糖素、生长激素或胰岛素的分泌。在中枢神经系统中，SSTR4 在海马体和新皮质、记忆和学习区域以及阿尔茨海默病病理中的表达水平相对较高。最近的研究确实表明，SSTR4 激动剂能改善阿尔茨海默病啮齿动物模型的学习和记忆，这与 β -淀粉样蛋白水平降低相对应。此外，研究还发现，SSTR4 受体刺激可以剂量依赖性地增强线索记忆，从而可能具有直接的认知增强活性。其他研究表明，SSTR4 与 K^{+} 离子通道结合能够调节海马体的兴奋性，这对 SSTR4 激动剂治疗某些形式的癫痫具有指导意义。另外，SSTR4 激动剂的作用在急性和慢性相关的抗外周伤害和抗炎活性有关啮齿动物的疼痛模型中有效。最近的研究数据 35 显示，辣椒素敏感受体 TRPV1 表达的伤害感受器释放的 SRIF 作用于 SSTR4 和 SSTR2，产生抗伤害

作用。

疼痛是临床上最常见、最困扰患者的症状，也是患者就诊的主要原因之一。依据疼痛持续时间，疼痛可分为急性疼痛和慢性疼痛。急性疼痛包括组织损伤引起的疼痛和术后炎症引起的疼痛；慢性疼痛则包括伤害感受性疼痛、神经性疼痛、内脏疼痛和混合性疼痛。目前担负疼痛治疗重担的仍然是人们熟知的镇痛药，包括麻醉镇痛药（利多卡因等）、阿片类药物、非甾体抗炎药（NSAIDs）。而具有新作用机制的药物也加入到了镇痛药的行列，比如抗抑郁药、抗惊厥药。尽管很多患者可以从现有的镇痛药中获益，但是这些药物也只能使 1/4 患者的症状得到充分缓解。再加上现有药物通常存在着耐受性低、毒副反应大、长期安全性差、潜在药物滥用和使用不方便等问题，使得患者迫切需要更加安全有效的镇痛药物。而 SSTR4 激动剂用于镇痛领域受到了越来越多的关注，新型 SSTR4 激动剂的研发具有广阔应用前景并且也是迫切需要的。

CN105473574A 公开了以下的式(I)化合物，其为 SSTR4 的激动剂，适用于预防或治疗与 SSTR4 相关的医学病症。然而，本领域对于药效好、生物利用度高和溶解性好的 SSTR4 激动剂仍存在广泛需求。

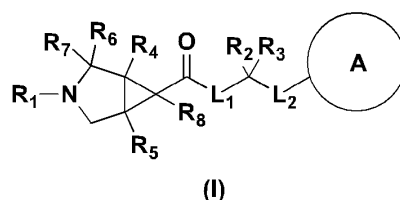


发明内容

基于此，有必要提供一种化合物，其是一类结构新颖、药效更好、生物利用度高和溶解性更好的生长抑素受体亚型 4(SSTR4)激动剂类化合物。

具体技术方案如下：

一种具有式(I)结构特征的化合物，或其立体异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可以接受的盐、多晶型或前药：



其中，R₁选自-H和C₁₋₆烷基；

L₁选自-NH-和-O-；

R₂、R₃各自独立地选自-H、C₁₋₆烷基和C₃₋₆环烷基，其中R₂和R₃不同时为-H；或R₂和R₃一起

形成包含 0 至 1 个选自 -O-、-NR₉-、-SO-和-SO₂-的基团的 3 至 6 元饱和环状基团；

R₄、R₅、R₆、R₇、R₈ 各自独立地选自 -H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基、-(CH₂)_m-C₃₋₁₀ 碳环基、-(CH₂)_m-(3 至 10 元杂环基)、-(CH₂)_m-O-C₃₋₁₀ 碳环基、-(CH₂)_m-O-(3 至 10 元杂环基)、苯基和 5 至 6 元杂芳基，所述的杂环基或杂芳基含有 1 至 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子，且 R₄、R₅、R₆、R₇、
5 R₈ 中所述的烷基、烷氧基、碳环基、苯基、杂芳基或杂环基各自独立任选进一步被 0 至 4 个选自 -H、-F、-Cl、-Br、-I、羟基、巯基、氰基、氨基、C₁₋₄ 烷基和 C₁₋₄ 烷氧基的取代基所取代；

R₉ 选自 -H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基、卤素、羟基、氰基和 C₃₋₆ 环烷基；

A 选自 C₆₋₁₄ 芳基、5 至 14 元杂芳基、5 至 14 元杂环基和 5 至 14 元环烷基，且 A 中所述芳基、杂芳基、杂环基、环烷基任选进一步被 1 至 4 个 R₁₀ 取代；其中所述杂芳基或杂环基包含 1 至 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子；
10

当 L₂ 选自单键、-(CR_aR_b)_n-和-(CR_aR_b)_nO-时，R₁₀ 各自独立地选自 -H、-F、-Cl、-Br、-I、羟基、氰基、氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基和-SR₁₁，且至少一个 R₁₀ 为-SR₁₁，其中 R₁₁ 各自独立地选自 -H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基、-(CH₂)_n-C₂₋₆ 烯基、-(CH₂)_n-C₂₋₆ 炔基、-(CH₂)_n-C₃₋₁₀ 碳环基、-(CH₂)_n-(3 至 10 元杂环基)、C₆₋₁₀ 芳基或 5 至 6 元杂芳基，所述的杂环基和杂芳基含有 1 至 4
15 个选自 N、O 或 S 的杂原子，所述的烷基、烷氧基、芳基、杂芳基、碳环基或杂环基各自独立任选进一步被 0 至 4 个选自 -H、卤素、羟基、氰基、C₁₋₄ 烷基和 C₁₋₄ 烷氧基的取代基所取代；

当 L₂ 选自-(CR_aR_b)_nS-时，R₁₀ 各自独立地选自 -H、-F、-Cl、-Br、-I、羟基、氰基、氨基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基、-(CH₂)_n-C₂₋₆ 烯基、-(CH₂)_n-C₂₋₆ 炔基、-(CH₂)_n-C₃₋₁₀ 碳环基、-(CH₂)_n-(3 至 10 元杂环基)、-O-(CH₂)_n-C₃₋₁₀ 碳环基或者-O-(CH₂)_n-(3 至 10 元杂环基)和-SR₁₁，其中 R₁₁ 各自独立地选自 -H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基、-(CH₂)_n-C₂₋₆ 烯基、-(CH₂)_n-C₂₋₆ 炔基、-(CH₂)_n-C₃₋₁₀ 碳环基、
20 -(CH₂)_n-(3 至 10 元杂环基)、C₆₋₁₀ 芳基和 5 至 6 元杂芳基，所述的杂环基或杂芳基含有 1 至 4 个选自 N、O 和 S 的杂原子，所述的烷基、烷氧基、芳基、杂芳基、碳环基或杂环基各自独立任选进一步被 0 至 4 个选自 H、卤素、羟基、氰基、C₁₋₄ 烷基和 C₁₋₄ 烷氧基的取代基所取代；

R_a 和 R_b 各自独立地选自 -H 和 C₁₋₆ 烷基；

25 m 每次出现时独立地选自 0、1、2 和 3；

n 每次出现时独立地选自 0、1、2 和 3。

本发明还提供一种药物组合物，所述药物组合物含有治疗有效剂量的如上所述的化合物或其立体异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可以接受的盐、多晶型或前药，以及药学上可接受的载体或者赋形剂。

30 本发明还提供如上所述的化合物或其立体异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可以接受的盐、多晶型或前药或如上所述的药物组合物，在制备具有治疗和/或预防受 SSTR4 活化影响的疾病或症状的药物中的应用。

本发明还提供如上所述的化合物或其立体异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可以接受的盐、多晶型或前药或如上所述的药物组合物，在制备具有治疗和/或预防疼痛的药物
35 中的应用。

与现有技术相比较, 本发明具有如下有益效果中的一种或多种:

本发明提供的化合物, 通过在母核结构的特定位点引入硫元素, 由此获得的新型化合物具有优异的 SSTR4 激动作用, 和/或对 SSTR4 具有优于其他 SSTR 的选择性, 能够作为 SSTR4 激动剂预防和/或治疗受 SSTR4 活化影响的疾病或症状, 例如阿尔茨海默病及其他 CNS 病症, 如癫痫和抑郁症, 同时可用于治疗各种来源的疼痛和/或炎症。此外, 经试验研究表明, 本发明化合物具有高代谢稳定性、和/或优异的药代动力学、和/或优异的药理学作用。

附图说明

图 1 大鼠 CFA 疼痛模型中的单剂量药效学研究结果

图 2 大鼠 CFA 疼痛模型中的多剂量药效学研究结果

具体实施方式

以下结合具体实施例对本发明的化合物及其制备方法、药物组合物和应用作进一步详细的说明。本发明可以以许多不同的形式来实现, 并不限于本文所描述的实施方式。相反地, 提供这些实施方式的目的是使人们对本发明公开内容理解更加透彻全面。

除非另有定义, 本文使用的所有技术和科学术语具有本领域技术人员通常理解的含义。本文在说明书中所使用的术语只是为了描述具体的实施方案的目的, 不旨在限制本发明。本文所使用的术语“和/或”意指一个或多个相关的所列项目中的任意一种和所有项目的组合。

除非有相反的陈述, 在说明书和权利要求书中使用的术语具有下述含义。

本发明所述基团和化合物中所涉及的元素包括碳、氢、氧、硫、氮或卤素均包括它们的同位素情况。进一步, 本发明所述基团和化合物中所涉及的元素碳、氢、氧、硫或氮任选进一步被一个或多个它们对应的同位素所替代, 其中碳的同位素包括 ^{12}C 、 ^{13}C 和 ^{14}C , 氢的同位素包括氕(H)、氘(D, 又叫重氢)、氚(T, 又叫超重氢), 氧的同位素包括 ^{16}O 、 ^{17}O 和 ^{18}O , 硫的同位素包括 ^{32}S 、 ^{33}S 、 ^{34}S 和 ^{36}S , 氮的同位素包括 ^{14}N 和 ^{15}N , 氟的同位素包括 ^{19}F , 氯的同位素包括 ^{35}Cl 、 ^{36}Cl 和 ^{37}Cl , 溴的同位素包括 ^{79}Br 和 ^{81}Br 。

术语“烷基”是指饱和的直链或支链脂肪族烃基团, 具体为包含伯(正)碳原子、仲碳原子、叔碳原子、季碳原子或其组合的饱和烃。包含该术语的短语, 例如, “ C_{1-6} 烷基”是指包含 1~6 个碳原子的烷基, 每次出现时, 可以互相独立地为 C_1 烷基、 C_2 烷基、 C_3 烷基、 C_4 烷基、 C_5 烷基、 C_6 烷基。在其中一个实施方案中, 可以包括含有 1 至 20 个碳原子的烷基, 优选含有 1 至 10 个碳原子的烷基, 更优选的是含有 1 至 4 个碳原子的低级烷基。非限制性实例包括: 甲基、乙基、1-丙基、2-丙基(i-Pr、i-丙基、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、1-丁基(n-Bu、n-丁基、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、2-甲基-丙-1-基(i-Bu、i-丁基、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、2-丁基(s-Bu、仲丁基、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$)、2-甲基-丙-2-基(t-Bu、叔丁基、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$)、1-戊基(n-戊基、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、2-戊基($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、3-戊基($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$)、2-甲基-丁-2-基($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、3-甲基-丁-2-基($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、3-甲基-丁-1-基($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、2-甲基-丁-1-基($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$)、1-己基($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、己-2-

基 $(-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、己-3-基 $(-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3))$ 、2-甲基-戊-2-基 $(-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、3-甲基-戊-2-基 $(-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、4-甲基-戊-2-基 $(-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$ 、3-甲基-戊-3-基 $(-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2)$ 、2-甲基-戊-3-基 $(-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$ 、2,3-二甲基-丁-2-基 $(-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$ 、3,3-二甲基-丁-2-基 $(-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3)$ 、辛基 $(-\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$ 和正壬基，及其各种支链异构体。所述烷基可以是取代的或未取代的，当被取代时，取代基优选为 1 至 5 个，并且取代基独立地选自 F、Cl、Br、I、=O、烷基、烯基、炔基、烷氧基、羟基、硝基、氰基和氨基。

“烷氧基”是指-O-烷基，其中烷基如本文上面所定义并且优选为具有 1 至 12 个碳原子的烷基。包含该术语的短语，例如，“ C_{1-4} 烷氧基”是指烷基部分包含 1~4 个碳原子的-O-烷基。每次出现时， C_{1-4} 烷氧基可以互相独立地为 C_1 烷氧基、 C_2 烷氧基、 C_3 烷氧基、 C_4 烷氧基。烷氧基可以是取代的或未取代的，其非限制性实例包括，甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、叔丁氧基、戊氧基或己氧基。当被取代时，取代基优选为 1 至 5 个，并且取代基独立地选自 F、Cl、Br、I、=O、烷基、烯基、炔基、烷氧基、羟基、硝基、氰基和氨基。

“烷氧基烷基”指与被如上所述烷氧基取代的烷基。包含该术语的短语，例如，“ C_{1-4} 烷氧基 C_{1-6} 烷基”是指被 C_{1-4} 烷氧基取代的 C_{1-6} 烷基，每次出现时，其可以互相独立地为 C_1 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_2 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_3 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_4 烷氧基 C_{1-6} 烷基。烷氧基烷基可以是取代的或未取代的。烷氧基烷基的非限制性实例包括，甲氧基甲基、甲氧基乙基、乙氧基甲基、乙氧基乙基、丙氧基甲基、丙氧基乙基、异丙氧基甲基、丁氧基丙基、叔丁氧基乙基、戊氧基乙基、己氧基乙基、环丙氧基甲基、环丙氧基乙基、环丙氧基丙基或环己氧基甲基；当被取代时，取代基优选为 1 至 5 个，并且取代基独立地选自 F、Cl、Br、I、=O、烷基、烯基、炔基、烷氧基、羟基、硝基、氰基和氨基。

“烯基”是本发明定义的烷基中包含至少一个碳-碳双键。在其中一个实例中，所述烯基含有 2 至 20 个碳原子，优选 2 至 12 个碳原子，进一步优选 2 至 8 个碳原子，更进一步优选为 2 至 6 个碳原子。烯基的非限定实例包括取代或未取代的乙烯基、2-丙烯基、3-丁烯基、2-丁烯基、4-戊烯基、3-戊烯基、2-己烯基、3-己烯基、2-庚烯基、3-庚烯基、4-庚烯基、3-辛烯基、3-壬烯基或 4-癸烯基等。当被取代时，取代基优选为 1 至 5 个，并且取代基独立地选自 F、Cl、Br、I、=O、烷基、烯基、炔基、烷氧基、羟基、硝基、氰基和氨基。

“炔基”是本发明定义的烷基中包含至少一个碳-碳叁键。在其中一个实例中，所述炔基含有 2 至 20 个碳原子，优选 2 至 12 个碳原子，进一步优选 2 至 8 个碳原子，更进一步优选 2-6 个碳原子。炔基的非限定实例包括取代或未取代的乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、4-戊炔基、3-戊炔基、2-己炔基、3-己炔基、3-丁炔基、2-庚炔基、3-庚炔基、4-庚炔基、3-辛炔基、3-壬炔基或 4-癸炔基等，当被取代时，取代基优选为 1 至 5 个，并且取代基独立地选自 F、Cl、Br、I、=O、烷基、烯基、炔基、烷氧基、羟基、硝基、氰基和氨基。

“碳环基”或“环烷基”是指饱和或者部分不饱和的环状含碳基团。在其中一个实施方案中，碳环基是 3 至 6 元的单环、3 至 8 元的单环、3 至 10 元的单环、4 至 12 元双环或者 10 至 15 元三环系统。碳环包括桥环或者螺环。碳环基的非限制性实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环己烯基、

环庚基、环戊烯基、环己二烯基、环庚三烯基、苯并环戊基、二环[3.2.1]辛烷基、二环[5.2.0]壬烷基、三环[5.3.1.1]十二烷基、金刚烷基或螺[3.3]庚烷基等。碳环基可以任选被取代。当被取代时，取代基优选为 1 至 5 个，并且所述取代基独立地选自 F、Cl、Br、I、=O、烷基、烯基、炔基、烷氧基、羟基、硝基、氰基和氨基。

- 5 “杂环基”或“杂环”是指取代的或未取代的饱和或者部分不饱和的含杂原子的环状基团，所述杂原子选自 N、O 和 S。在其中一个实施方案中，所述杂环基可以是 3 至 8 元的单环、4 至 12 元双环或者 10 至 15 元三环系统，优选 3 至 10 元杂环基，且包含至少一个，优选 1 至 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子。杂环中的杂原子 N 或 S 可被氧化成各种氧化态形成例如 N-氧化物。杂环可以通过杂原子或者碳原子与分子的其它部分相连。杂环包括桥环或者螺环。杂环的非限制性实例包括，环氧乙烷、氮杂
- 10 环丙基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、1,3-二氧戊环、1,4-二氧杂己环、1,3-二氧杂己环、氮杂环庚基、吡喃基、哌啶基、吗啉基、硫吗啉基、1,3-二噻烷、二氢呋喃、二氢吡喃、二硫杂戊环基、四氢呋喃基、四氢吡咯基、四氢咪唑基、四氢噻唑基、四氢吡喃基、苯并二氢呋喃、二氢吡啶基、四氢噻吩基、硫氧化的四氢噻吩基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、二氢吲哚基等；当被取代时，取代基优选为 1 至 5 个并且独立地选自 F、Cl、Br、I、=O、烷基、烯基、炔基、烷氧基、羟基、硝基、氰基和
- 15 氨基。

- “芳基”是指取代的或未取代全碳单环或稠和多环不饱和基团，具有共轭的 π 电子体系。在其中一个实施方案中，芳基为 6 至 14 元芳香环，优选 6 至 10 元芳香环。其非限定性实例包括苯基或萘基；所述芳基可以与杂芳基、杂环基或环烷基稠和，且与分子其部分连接的部位在芳基上。芳基的非限定性实例包括苯并呋喃、苯并环戊烷基或苯并噻唑等。当芳基被取代时，取代基优选为 1 至 5 个，并且取代基独立地选自 F、Cl、Br、I、=O、烷基、烯基、炔基、烷氧基、羟基、硝基、氰基和氨基。
- 20

- “杂芳基”是指取代或未取代的且含有至少一个选自 N、O 和 S 杂原子的单环或稠和多环不饱和基团。在其中一个实施方案中，杂芳基为 5 至 15 元杂芳环、5 至 14 元杂芳基，或优选 5 至 10 元杂芳环，或更优选为 5 至 6 元杂芳基，其中杂原子的数量为 1 至 4 个，优选为 1 至 3 个，更优选为 1 至 2 个。杂芳基的非限制性实例包括吡啶基、呋喃基、噻吩基、N-烷基吡咯基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、咪唑基、苯并呋喃、苯并咪唑、苯并吡啶或吡咯并吡啶等。当杂芳基被取代时，取代基优选为 1 至 5 个，并且取代基独立地选自 F、Cl、Br、I、=O、烷基、烯基、炔基、烷氧基、羟基、硝基、氰基和氨基。
- 25

- “杂烷基”是指在烷基的基础上至少一个碳原子被非碳原子替代所产生的基团，非碳原子可以为 N 原子、O 原子和/或 S 原子等。例如，如果烷基中连接至母核结构的碳原子被非碳原子代替，则所得到的杂烷基分别是烷氧基(例如， $-\text{OCH}_3$ 等)、烷基氨基(例如， $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 等)或烷基硫基(例如， $-\text{SCH}_3$)。如果烷基中连接至母核结构的碳原子没有被非碳原子代替并且杂原子嵌在基团内部，则所得到的杂烷基分别是烷基氧基烷基(例如， $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 等)、烷基氨基烷基(例如， $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 等)或烷基硫基烷基(例如， $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3$)。如果烷基的末端碳原子被非碳原子代替，则所得到的杂烷基分别是羟基烷基(例如， $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OH}$)、氨基烷基(例如， $-\text{CH}_2\text{NH}_2$)或巯基烷基(例如， $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SH}$)。
- 30
- 35

“氨基”是指氮的衍生物，具有式-N(X)₂或式-NR¹R²的结构特征，其中每个“X”、R¹和 R²各自独立地是 H、取代的或未被取代的烷基、取代的或未被取代的环烷基、取代的或未被取代的杂环基、取代的或未被取代的芳基或取代的或未被取代的杂芳基。氨基的非限制性类型包括-NH₂、-N(烷基)₂、-NH(烷基)、-N(环烷基)₂、-NH(环烷基)、-N(杂环基)₂、-NH(杂环基)、-N(芳基)₂、-NH(芳基)、-N(烷基)(芳基)、
5 -N(烷基)(杂环基)、-N(环烷基)(杂环基)、-N(芳基)(杂芳基)、-N(烷基)(杂芳基)等。

“卤素”是指 F、Cl、Br 或 I。“卤代”是指用选自 F、Cl、Br 或 I 的卤素替换分子或基团中的一个或多个氢原子。

“药学上可接受的盐”是指药学上可接受的无毒酸或碱的盐，包括与无机酸或无机碱形成的盐或与有机酸和有机碱形成的盐。衍生自无机碱的盐包括但不限于与 Al、Ca、Li、Mg、K、Na 和 Zn 形成的金属盐；衍生自有机碱的盐包括但不限于与伯胺、仲胺或叔胺形成的盐。所述伯胺、仲胺或叔胺包括天然存在的取代或未取代的胺、环胺和碱性离子交换树脂，例如氨、异丙基胺、三甲基胺、二乙胺、三乙胺、三丙基胺、二乙醇胺、乙醇胺、二甲基乙醇胺、2-二甲基氨基乙醇、2-二乙基氨基乙醇、二
10 环己基胺、咖啡碱、普鲁卡因、胆碱、甜菜碱、苯明青霉素、乙二胺、葡萄糖胺、甲基葡糖胺、可可碱、三乙醇胺、氨丁三醇、嘌呤、吡嗪、吡啶、N-乙基吡啶或聚胺树脂；衍生自无机酸和有机酸的盐
15 包括但不限于与以下酸形成的盐：硫酸、磷酸、硝酸、氢溴酸、盐酸、甲酸、乙酸、丙酸、苯磺酸、苯甲酸、苯乙酸、水杨酸、褐藻酸、氨基酸、樟脑酸、柠檬酸、乙烯磺酸、蚁酸、富马酸、糠酸、葡萄糖酸、葡萄糖醛酸、谷氨酸、乙醇酸、羟乙磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、粘液酸、双羟
20 茶酸、泛酸、硬脂酸、琥珀酸、磺胺酸、酒石酸、对甲苯磺酸、丙二酸、2-羟基丙酸、草酸、羟乙酸、葡萄糖醛酸、半乳糖醛酸、枸橼酸、赖氨酸、精氨酸、门冬氨酸、肉桂酸、对甲苯磺酸、甲磺酸、乙
磺酸或三氟甲磺酸等。

“立体异构体”是指由分子中原子在空间上排列方式不同所产生的异构体，包括顺反异构体、对映异构体和构象异构体。

“药物组合物”表示一种或多种文本所述化合物或其生理学/药学上可接受的盐或前药与其它化学组分形成的混合物。其它组分例如生理学/药学上可接受的载体或赋形剂。药物组合物的目的是促进
25 化合物对生物体的给药。

“前药”是指可以在生理条件下或者通过降解转化为具有生物活性的本发明化合物的物质。本发明的前药通过修饰在该化合物中的功能基团来制备，该修饰可以按常规的操作被除去或者在体内被除去，从而得到母体化合物。前药包括本发明化合物中的一个羟基、氨基或者巯基连接到任何基团上所形成的化合物。当本发明化合物的前药被施予哺乳动物个体时，前药被割裂而分别形成游离的羟基、
30 游离的氨基或者游离的巯基。前药的例子包括但不限于，本发明化合物中的羟基或氨基功能基团与甲酸、乙酸或苯甲酸所形成的化合物。

“任选的”或“任选地”意味着随后所描述的事件或环境可以但不必发生，包括该事件或环境发生或不发生的场合。例如，“芳基任选被烷基取代”意味着烷基可以但不必须存在，该术语包括芳基被烷基取代的情形和芳基不被烷基取代的情形。

“药学上可接受的载体”指药学上可接受的材料、组合物或媒剂，例如液体或固体填充剂、稀释剂、
35

赋形剂、溶剂或囊封材料。如本文所用，术语“药学上可接受的载体”包括与药物施用相容的缓冲剂、注射用无菌水、溶剂、分散介质、包衣、抗菌剂及抗真菌剂、等渗剂及吸收延迟剂及诸如此类。在与配制物中其他成分兼容且对患者无害的意义上，每种载体必须为“药学上可接受的”。合适的实例包括但不限于：(1)糖，例如乳糖、葡萄糖及蔗糖；(2)淀粉，例如玉米淀粉、马铃薯淀粉及经取代或未
5 经取代的 β -环糊精；(3)纤维素及其衍生物，例如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素及乙酸纤维素；(4)粉状黄蓍胶；(5)麦芽；(6)明胶；(7)滑石；(8)赋形剂，例如可可脂及栓剂蜡；(9)油类，例如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油及大豆油；(10)二醇，例如丙二醇；(11)多元醇，例如甘油、山梨醇、甘露醇及聚乙二醇；(12)酯类，例如油酸乙酯及月桂酸乙酯；(13)琼脂；(14)缓冲剂，例如氢氧化镁及氢氧化铝；(15)海藻酸；(16)无热原水；(17)等渗盐水；(18)林格氏溶液；(19)乙醇；(20)磷酸
10 盐缓冲液；及(21)药物配制物中所采用的其他无毒兼容物质。

术语“溶剂化物”是指通常由溶剂分解反应形成的与溶剂相结合的化合物或其盐的形式。这个物理缔合可包括氢键键合。常规溶剂包括包括水、甲醇、乙醇、乙酸、DMSO、THF、乙醚等。本文所述的化合物可制备成，例如，结晶形式，且可被溶剂化。合适的溶剂化物包括药学上可接受的溶剂化物且进一步包括化学计量的溶剂化物和化学计量的溶剂化物。在一些情况下，所述溶剂化物将能够分
15 离，例如，当一或多个溶剂分子掺入结晶固体的晶格中时。“溶剂化物”包括溶液状态的溶剂化物和可分离的溶剂化物。代表性的溶剂化物包括水合物、乙醇合物和甲醇合物。

术语“代谢产物”是指物质包括本发明化合物在体内新陈代谢中产生的产物，包括中间代谢产物和最终代谢产物。

术语“多晶型”是指特定晶体堆积排列的化合物的结晶形式(或其盐、水合物或溶剂化物)。所有的
20 多晶型物具有相同的元素组成。不同的结晶形式通常具有不同的 X 射线衍射图、红外光谱、熔点、密度、硬度、晶体形状、光电性质、稳定性和溶解度。重结晶溶剂、结晶速率、贮存温度和其他因素可导致一种结晶形式占优。化合物的各种多晶型物可在不同的条件下通过结晶制备。

本发明的化合物或其药物组合物的剂型和施用方式没有特别限制。

代表性的施用方式包括但并不限于：口服、瘤内、直肠、肠胃外(静脉内、腹膜内、肌肉或皮下)
25 注射和/或局部给药。

用于口服给药的固体剂型包括胶囊剂、片剂、丸剂、散剂和颗粒剂。在这些固体剂型中，活性化合物与至少一种常规惰性赋形剂(或载体)混合，如柠檬酸钠或磷酸二钙，或与下述成分混合：(a)填料或增容剂，例如，淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸；(b)粘合剂，例如，羟甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯基吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶；(c)保湿剂，例如，甘油；(d)崩解剂，例如，琼
30 脂、碳酸钙、马铃薯淀粉或木薯淀粉、藻酸、复合硅酸盐和碳酸钠；(e)溶剂，例如石蜡；(f)吸收加速剂，例如，季胺化合物；(g)润湿剂，例如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯；(h)吸附剂，例如，高岭土；和(i)润滑剂，例如，滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠，或其混合物。

用于口服给药的液体剂型包括药学上可接受的乳液剂、溶液剂、悬浮剂、糖浆剂或酏剂。除了活性化合物外，液体剂型可包含本领域中常规采用的惰性稀释剂(如水或其它溶剂)、增溶剂和乳化剂。
35 具体实例为例如，乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺以及油

类，特别是棉籽油、花生油、玉米胚油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油或这些物质的混合物。除了惰性稀释剂外，组合物也可包含助剂，如润湿剂、悬浮剂、甜味剂、矫味剂和香料。例如，悬浮液可包含悬浮剂。具体实例为例如，乙氧基化异十八烷醇、聚氧乙烯山梨醇和脱水山梨醇酯、微晶纤维素、甲醇铝和琼脂或它们的混合物。

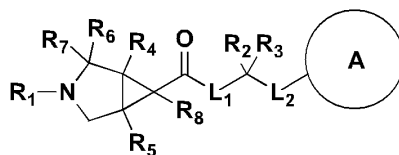
- 5 用于肠胃外注射的组合物可包含生理上可接受的无菌含水或无水溶液、分散剂、悬浮液或乳液，以及用于重新溶解成无菌的可注射溶液或分散剂的无菌粉末。适宜的含水或非水载体、稀释剂、溶剂或赋形剂选自水、乙醇和多元醇，或者它们适宜的混合物。

用于局部给药的剂型包括软膏剂、散剂、贴剂、喷射剂和吸入剂。由活性成分在无菌条件下与药理学上可接受的载体及防腐剂、缓冲剂和/或必要时可能需要的推进剂一起混合而成。

10

本发明涉及如下实施方案。

在一个实施方案中，本发明涉及式(I)的化合物，或其立体异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可以接受的盐、多晶型或前药：



(II)

15

其中， R_1 选自 -H 和 C_{1-6} 直链或支链烷基；

L_1 选自 -NH- 和 -O-；

R_2 、 R_3 各自独立地选自 -H、 C_{1-6} 直链或支链烷基和 C_{3-6} 环烷基，其中 R_2 和 R_3 不同时为 -H；或 R_2 和 R_3 一起形成包含 0 至 1 个选自 -O-、-NR₉-、-SO- 和 -SO₂- 的基团的 3 至 6 元饱和环状基团；

- 20 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 各自独立地选自 -H、 C_{1-6} 直链或支链烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_m-C_{3-10}$ 碳环基、 $-(CH_2)_m$ -(3 至 10 元杂环基)、 $-(CH_2)_m-O-C_{3-10}$ 碳环基、 $-(CH_2)_m-O$ -(3 至 10 元杂环基)、苯基和 5 至 6 元杂芳基，所述的杂环基或杂芳基含有 1 至 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子，且 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 中所述的烷基、烷氧基、碳环基、苯基、杂芳基或杂环基各自独立任选进一步被 0 至 4 个选自 -H、-F、-Cl、-Br、-I、羟基、巯基、氰基、氨基、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基的取代基
- 25 所取代；

R_9 选自 -H、 C_{1-6} 直链或支链烷基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、卤素、羟基、氰基和 C_{3-6} 环烷基；

A 选自 C_{6-14} 芳基、5 至 14 元杂芳基、5 至 14 元杂环基和 5 至 14 元环烷基，且 A 中所述芳基、杂芳基、杂环基、环烷基任选进一步被 1 至 4 个 R_{10} 取代；其中所述杂芳基或杂环基包含 1 至 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子；

- 30 当 L_2 选自单键、 $-(CR_aR_b)_n$ - 和 $-(CR_aR_b)_nO$ - 时， R_{10} 各自独立地选自 -H、-F、-Cl、-Br、-I、羟基、氰基、氨基、 C_{1-6} 直链或支链烷基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基和 -SR₁₁，且至少一个 R_{10} 为 -SR₁₁，其中 R_{11} 各自独立地选自 -H、 C_{1-6} 直链或支链烷基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_n-C_{2-6}$ 烯基、 $-(CH_2)_n-C_{2-6}$

炔基、 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 碳环基、 $-(CH_2)_n-(3 \text{ 至 } 10 \text{ 元杂环基})$ 、 C_{6-10} 芳基或 5 至 6 元杂芳基，所述的杂环基和杂芳基含有 1 至 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子，所述的烷基、烷氧基、芳基、杂芳基、碳环基或杂环基各自独立任选进一步被 0 至 4 个选自 -H、卤素、羟基、氰基、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基的取代基所取代；

- 5 当 L_2 选自 $-(CR_aR_b)_nS-$ 时， R_{10} 各自独立地选自 -H、-F、-Cl、-Br、-I、羟基、氰基、氨基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_n-C_{2-6}$ 烯基、 $-(CH_2)_n-C_{2-6}$ 炔基、 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 碳环基、 $-(CH_2)_n-(3 \text{ 至 } 10 \text{ 元杂环基})$ 、 $-O-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 碳环基或者 $-O-(CH_2)_n-(3 \text{ 至 } 10 \text{ 元杂环基})$ 和 $-SR_{11}$ ，其中 R_{11} 各自独立地选自 -H、 C_{1-6} 直链或支链烷基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_n-C_{2-6}$ 烯基、 $-(CH_2)_n-C_{2-6}$ 炔基、 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 碳环基、 $-(CH_2)_n-(3 \text{ 至 } 10 \text{ 元杂环基})$ 、 C_{6-10} 芳基和 5 至 6 元杂芳基，所述的杂环基或杂芳基含有 1 至 4 个选自 N、O 和 S 的杂原子，所述的烷基、烷氧基、芳基、杂芳基、碳环基或杂环基各自独立任选进一步被 0 至 4 个选自 H、卤素、羟基、氰基、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基的取代基所取代；

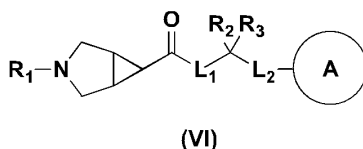
R_a 和 R_b 各自独立地选自 -H 和 C_{1-6} 直链或支链烷基；

m 每次出现时独立地选自 0、1、2 和 3；

n 每次出现时独立地选自 0、1、2 和 3。

- 15 在一个实施方案中，本发明提供上述式(I)的化合物，或其立体异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可以接受的盐、多晶型或前药，其特征在于， L_1 为 -NH-； R_1 为 -H。

在一个实施方案中，本发明提供上述式(I)的化合物，或其立体异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可以接受的盐、多晶型或前药，其特征在于，所述化合物具有式(VI)结构特征：



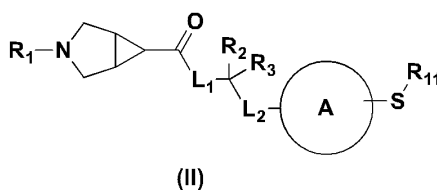
其中，

L_1 选自 -NH- 和 -O-；

L_2 选自单键和 $-(CR_aR_b)_n-$ 或 $-(CR_aR_b)_nO-$ ；其中 R_a 、 R_b 独立地选自 -H 和 C_{1-6} 直链或支链烷基；

- 25 n 每次出现时独立地选自 0、1、2 和 3。

在一个实施方案中，本发明提供上述式(I)的化合物，或其立体异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可以接受的盐、多晶型或前药，其特征在于，所述化合物具有式(II)结构特征：



其中

L₁ 选自 -NH- 和 -O-;

L₂ 选自单键、-(CR_aR_b)_n-和-(CR_aR_b)_nO-; 其中 R_a 和 R_b 各自独立地选自 -H 和 C₁₋₆ 直链或支链烷基;
5 n 每次出现时独立地选自 0、1、2 和 3。

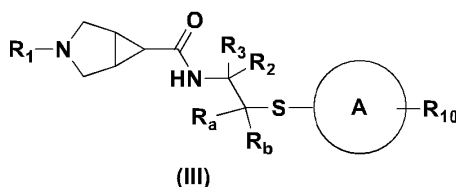
在一个实施方案中, 本发明提供上述式(II)的化合物, 或其立体异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可以接受的盐、多晶型或前药, 其特征在于, R₁ 为 -H; L₁ 为 -NH-; L₂ 选自单键、-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂-、-CH₂O-和-CH₂CH₂O-。

在一个实施方案中, 本发明提供上述式(II)的化合物, 或其立体异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可以接受的盐、多晶型或前药, 其特征在于, R₂ 和 R₃ 各自独立地选自 C₁₋₆
10 直链或支链烷基和 C₃₋₆ 环烷基; 或 R₂ 和 R₃ 一起形成包含 0 至 1 个选自 -O-、-SO-和-SO₂-的基团的 3 至 6 元饱和环状基团。

在一个实施方案中, 本发明提供上述式(II)的化合物, 或其立体异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可以接受的盐、多晶型或前药, 其特征在于, R₁₁ 各自独立地选自 -H、C₁₋₆
15 直链或支链烷基、C₁₋₄ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基、-(CH₂)_n-烯基、-(CH₂)_n-炔基、-(CH₂)_n-C₃₋₁₀ 碳环基、-(CH₂)_n-(3 至 10 元杂环基)、C₆₋₁₀ 芳基和 5 至 6 元杂芳基, 所述的杂环基或杂芳基含有 1 至 4 个选自 N、O 和 S 的杂原子, 所述的烷基、烷氧基、芳基、杂芳基、碳环基或杂环基各自独立任选进一步被 0 至 4 个选自 -H、卤素、羟基、氨基、C₁₋₄ 烷基和 C₁₋₄ 烷氧基的取代基所取代。

在一个实施方案中, 本发明提供上述式(II)的化合物, 或其立体异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可以接受的盐、多晶型或前药, 其特征在于, R₁₁ 各自独立地选自甲基、
20 乙基、异丙基、三氟甲基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、咪唑基、吡咯基、呋喃基、噻吩基和吡啶基。

在一个实施方案中, 本发明提供上述式(I)的化合物, 或其立体异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可以接受的盐、多晶型或前药, 其特征在于, 所述化合物具有式(III)结构特
25 征:



R₁₀ 各自独立地选自 -H、-F、-Cl、-Br、-I、羟基、氨基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基、-(CH₂)_n-烯基、-(CH₂)_n-炔基、-(CH₂)_n-C₃₋₁₀ 碳环基、-(CH₂)_n-(3 至 10 元杂环基)、-O-(CH₂)_n-C₃₋₁₀

碳环基、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n$ -(3 至 10 元杂环基)和 $-\text{SR}_{11}$ ，其中 R_{11} 各自独立地选自-H、 C_{1-6} 直链或支链烷基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 $-(\text{CH}_2)_n$ -烯基、 $-(\text{CH}_2)_n$ -炔基、 $-(\text{CH}_2)_n$ - C_{3-10} 碳环基、 $-(\text{CH}_2)_n$ -(3 至 10 元杂环基)、 C_{6-10} 芳基和 5 至 6 元杂芳基，所述的杂环基或杂芳基含有 1 至 4 个选自 N、O 和 S 的杂原子，所述的烷基、烷氧基、芳基、杂芳基、碳环基或杂环基各自独立任选进一步被 0 至 4 个选自-H、卤素、羟基、

5 氟基、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基的取代基所取代；

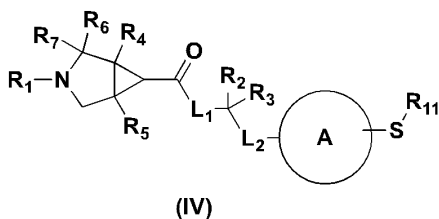
R_a 和 R_b 各自独立地选自-H 和 C_{1-6} 直链或支链烷基。

在一个实施方案中，本发明提供上述式(III)的化合物，或其立体异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可以接受的盐、多晶型或前药，其特征在于， R_{10} 各自独立地选自-H、-F、-Cl、-Br、-I、羟基、氟基、氨基、甲基、乙基、异丙基、三氟甲基、环丙基、环丁基、环戊基、环

10 丁氧基、四氢呋喃基和 $-\text{SR}_{11}$ ，其中 R_{11} 各自独立地选自甲基、乙基、异丙基、三氟甲基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、咪唑基、吡咯基、呋喃基、噻吩基和吡啶基； R_a 和 R_b 各自独立地选自-H，甲基、乙基和异丙基。

在一个实施方案中，本发明提供上述式(I)的化合物，或其立体异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可以接受的盐、多晶型或前药，其特征在于，所述化合物具有式(IV)结构特

15 征：

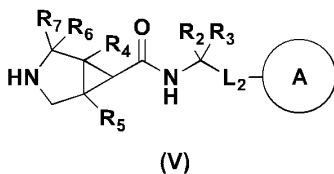


R_4 选自 C_{1-6} 直链或支链烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 $-(\text{CH}_2)_m$ - C_{3-10} 碳环基、 $-(\text{CH}_2)_m$ -(3 至 10 元杂环基)、 $-(\text{CH}_2)_m$ -O- C_{3-10} 碳环基、 $-(\text{CH}_2)_m$ -O-(3 至 10 元杂环基)、苯基和 5 至 6 元杂芳基，所

20 述的杂环基或杂芳基含有 1 至 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子，且 R_4 中所述的烷基、烷氧基、碳环基、苯基、杂芳基或杂环各自独立任选进一步被 0 至 4 个选自-H、-F、-Cl、-Br、-I、羟基、巯基、氟基、氨基、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基的取代基所取代； m 每次出现时独立地选自 0、1、2 和 3。

在一个实施方案中，本发明提供上述式(I)的化合物，或其立体异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可以接受的盐、多晶型或前药，其特征在于，所述化合物具有式(V)结构特

25 征：



R_2 和 R_3 各自独立地选自 C_{1-6} 直链或支链烷基和 C_{3-6} 环烷基，其中 R_2 和 R_3 不同时为-H；或 R_2 和

R₃一起形成3至6元饱和环烷基；

R₄、R₅、R₆、R₇各自独立地选自-H、C₁₋₆直链或支链烷基、C₁₋₆烷氧基和C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷基，且R₄、R₅、R₆、R₇中所述的烷基和烷氧基各自独立任选进一步被0至4个选自-H、-F、-Cl、-Br、-I、羟基、巯基、氰基、氨基、C₁₋₄烷基和C₁₋₄烷氧基的取代基所取代；

- 5 A选自C₆₋₁₄芳基、5至14元杂芳基、5至14元杂环基和5至14元环烷基，且A中所述芳基、杂芳基、杂环基和环烷基任选进一步被1至4个R₁₀取代；其中所述杂芳基或杂环基包含1至4个N原子；

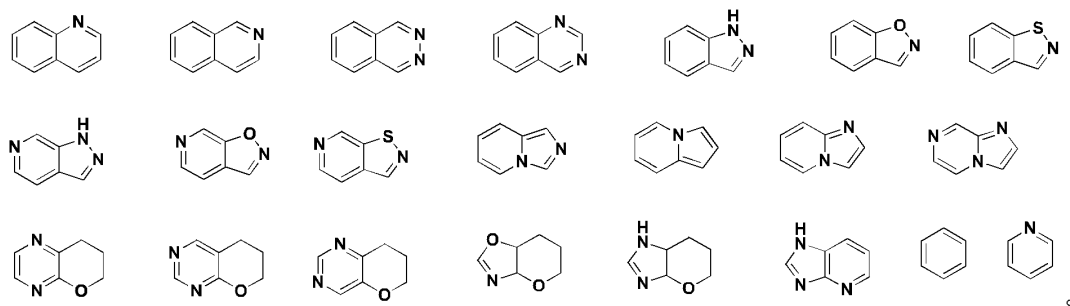
- 当L₂选自单键时，R₁₀各自独立地选自-H、-F、-Cl、-Br、-I、羟基、氰基、氨基、C₁₋₆直链或支链烷基、C₁₋₄烷氧基C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基和-SR₁₁，且至少一个R₁₀为-SR₁₁，其中R₁₁各自独立地选自-H、C₁₋₆直链或支链烷基、C₁₋₄烷氧基C₁₋₆烷基、-(CH₂)_n-C₃₋₁₀碳环基、-(CH₂)_n-(3至10元杂环基)和5至6元杂芳基，所述的杂环基或杂芳基含有1至4个选自O、S或N的杂原子，所述的烷基、烷氧基、碳环基或杂环基各自独立任选进一步被0至4个选自-H、卤素、羟基、氰基、C₁₋₄烷基和C₁₋₄烷氧基的取代基所取代；

- 15 当L₂选自-(CR_aR_b)_nS-时，R₁₀各自独立地选自-H、-F、-Cl、-Br、-I、羟基、氰基、氨基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基和C₁₋₄烷氧基C₁₋₆烷基，所述的烷基和烷氧基各自独立任选进一步被0至4个选自H、卤素、羟基、氰基、C₁₋₄烷基和C₁₋₄烷氧基的取代基所取代；

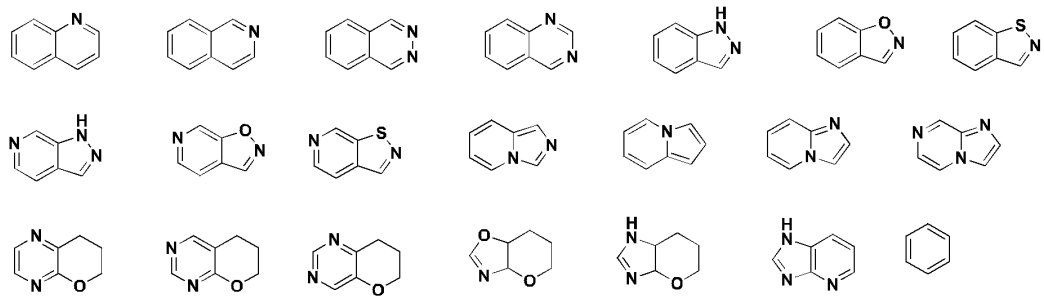
R_a和R_b各自独立地选自-H和C₁₋₆直链或支链烷基；

n每次出现时独立地选自0、1、2和3。

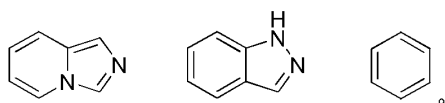
- 20 在一个实施方案中，本发明提供上述式(I)的化合物，或其立体异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可以接受的盐、多晶型或前药，其特征在于，A选自如下结构：



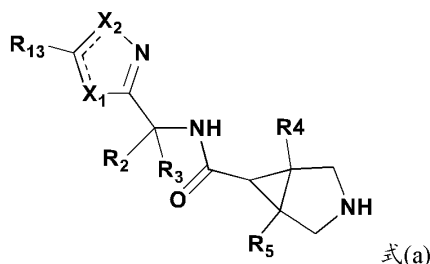
在一个实施方案中，本发明提供上述式(I)的化合物，或其立体异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可以接受的盐、多晶型或前药，其特征在于，A选自如下结构之一：



在一个实施方案中，本发明提供上述式(I)的化合物，或其立体异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可以接受的盐、多晶型或前药，其特征在于，A选自如下结构：



在一个实施方案中，本发明提供式(a)化合物或其立体异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可以接受的盐、多晶型或前药，



其中：

---表示单键或双键，条件是两个---中有且仅有一个表示双键；

X₁ 为 CR₁₃ 或 NR₁₂；

10 X₂ 为 CR₁₃ 或 NR₁₂；

或者，X₁ 及其取代基与相邻的碳原子及其取代基 R₁₃ 一起形成苯环或 5-至 6-元杂芳环，所述苯环或 5-至 6-元杂芳环任选被 1-4 个 R₁₃ 取代；

R₁₃ 各自独立地选自-H、卤素、氰基、-(CH₂)_n-NR'R''、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、-(CH₂)_n-OR、
15 芳基、-(CH₂)_n-5 至 6 元杂芳基和-SR₁₁；

R₁₂ 选自 H、C₁₋₆ 烷基和卤代 C₁₋₆ 烷基；

R₁₁ 选自-H、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、-(CH₂)_n-C₂₋₆ 烯基、-(CH₂)_n-C₂₋₆ 炔基、-(CH₂)_n-C₃₋₁₀ 碳环基、
-(CH₂)_n-(3 至 10 元杂环基)、-(CH₂)_n-C₆₋₁₀ 芳基和-(CH₂)_n-5 至 6 元杂芳基；

R'和 R''各自选自氢、C₁₋₆ 烷基和卤代 C₁₋₆ 烷基，或者 R'和 R''与它们连接的氮原子一起形成 3 至
20 10 元杂环基；

R 选自氢、C₁₋₆ 烷基和卤代 C₁₋₆ 烷基；

R₂ 和 R₃ 各自独立地选自 H、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基和-(CH₂)_n-OR；

R₄ 和 R₅ 各自独立地选自 H、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基和-(CH₂)_n-OR；

n 为 0、1、2 或 3；

25 条件是至少一个 R₁₃ 为-SR₁₁ 取代基。

在一个实施方案中，本发明提供上述式(a)化合物或其立体异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可以接受的盐、多晶型或前药，其中：

X₂ 为 CR₁₃；

X₁ 及其取代基与相邻的碳原子及其取代基 R₁₃ 一起形成苯环或 5-至 6-元杂芳环，所述苯环或 5-

至 6-元杂芳环被 1-4 个 R_{13} 取代；

R_{13} 各自独立地选自 -H、卤素、氰基、 $-(CH_2)_n-NR'R''$ 、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_n-OR$ 、 $-(CH_2)_n-C_{2-6}$ 烯基、 $-(CH_2)_n-C_{2-6}$ 炔基、 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 碳环基、 $-(CH_2)_n$ -(3 至 10 元杂环基)、 $-(CH_2)_n-C_{6-10}$ 芳基、 $-(CH_2)_n$ -5 至 6 元杂芳基和 $-SR_{11}$ ；

- 5 R_{11} 选自 -H、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_n-C_{2-6}$ 烯基、 $-(CH_2)_n-C_{2-6}$ 炔基、 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 碳环基、 $-(CH_2)_n$ -(3 至 10 元杂环基)、 $-(CH_2)_n-C_{6-10}$ 芳基和 $-(CH_2)_n$ -5 至 6 元杂芳基；

R' 和 R'' 各自选自氢、 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷基，或者 R' 和 R'' 与它们连接的氮原子一起形成 3 至 10 元杂环基；

R 选自氢、 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷基；

- 10 R_2 和 R_3 各自独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基和 $-(CH_2)_n-OR$ ；

R_4 和 R_5 各自独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基和 $-(CH_2)_n-OR$ ；

n 为 0、1、2 或 3；

条件是至少一个 R_{13} 为 $-SR_{11}$ 取代基。

- 15 在一个实施方案中，本发明提供上述式(a)化合物或其立体异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可以接受的盐、多晶型或前药，其中：

X_2 为 NR_{12} ；

X_1 及其取代基与相邻的碳原子及其取代基 R_{13} 一起形成苯环或 5-至 6-元杂芳环，所述苯环或 5-至 6-元杂芳环被 1-4 个 R_{13} 取代；

- 20 R_{13} 各自独立地选自 -H、卤素、氰基、 $-(CH_2)_n-NR'R''$ 、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_n-OR$ 、 $-(CH_2)_n-C_{2-6}$ 烯基、 $-(CH_2)_n-C_{2-6}$ 炔基、 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 碳环基、 $-(CH_2)_n$ -(3 至 10 元杂环基)、 $-(CH_2)_n-C_{6-10}$ 芳基、 $-(CH_2)_n$ -5 至 6 元杂芳基和 $-SR_{11}$ ；

R_{11} 选自 -H、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_n-C_{2-6}$ 烯基、 $-(CH_2)_n-C_{2-6}$ 炔基、 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 碳环基、 $-(CH_2)_n$ -(3 至 10 元杂环基)、 $-(CH_2)_n-C_{6-10}$ 芳基和 $-(CH_2)_n$ -5 至 6 元杂芳基；

- 25 R' 和 R'' 各自选自氢、 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷基，或者 R' 和 R'' 与它们连接的氮原子一起形成 3 至 10 元杂环基；

R 选自氢、 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷基；

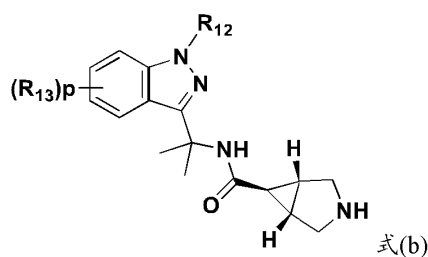
R_2 和 R_3 各自独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基和 $-(CH_2)_n-OR$ ；

R_4 和 R_5 各自独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基和 $-(CH_2)_n-OR$ ；

n 为 0、1、2 或 3；

- 30 条件是至少一个 R_{13} 为 $-SR_{11}$ 。

在一个实施方案中，本发明提供式(b)化合物或其立体异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可以接受的盐、多晶型或前药，



其中：

R_{13} 各自独立地选自 H、卤素、氰基、 $-(CH_2)_n-NR'R''$ 、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_n-OR$ 、 $-(CH_2)_n-C_{2-6}$ 烯基、 $-(CH_2)_n-C_{2-6}$ 炔基、 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 碳环基、 $-(CH_2)_n$ -(3 至 10 元杂环基)、 $-(CH_2)_n-C_{6-10}$

5 芳基、 $-(CH_2)_n$ -5 至 6 元杂芳基和 $-SR_{11}$ ，且至少一个 R_{13} 为 $-SR_{11}$ ；

R_{12} 选自 H、 C_{1-6} 烷基或卤代 C_{1-6} 烷基；

R_{11} 选自 H、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_n-C_{2-6}$ 烯基、 $-(CH_2)_n-C_{2-6}$ 炔基、 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 碳环基、 $-(CH_2)_n$ -(3 至 10 元杂环基)、 $-(CH_2)_n-C_{6-10}$ 芳基和 $-(CH_2)_n$ -5 至 6 元杂芳基；

R 选自氢、 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷基；

10 R' 和 R'' 各自选自氢、 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷基，或者 R' 和 R'' 与它们连接的氮原子一起形成 3 至 10 元杂环基；

n 为 0、1、2 或 3；

p 为 1、2、3 或 4。

在一个实施方案中，本发明提供上述式(b)化合物或其立体异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物、

15 代谢产物、药学上可以接受的盐、多晶型或前药，其中：

p 为 1、2 或 3；

R_{13} 各自独立地选自 H、卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 碳环基和 $-SR_{11}$ ，且至少一个 R_{13} 为 $-SR_{11}$ ；

R_{11} 选自 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基和 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 碳环基；

20 R_{12} 选自 H、 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷基；

n 为 0 或 1。

在一个实施方案中，本发明提供上述式(b)化合物或其立体异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可以接受的盐、多晶型或前药，其中：

p 为 1 或 2；

25 R_{13} 各自独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基和 $-SR_{11}$ ，且至少一个 R_{13} 为 $-SR_{11}$ ；

R_{11} 选自 C_{1-4} 烷基和 $-(CH_2)_n-C_{3-4}$ 碳环基；

R_{12} 选自 H、 C_{1-4} 烷基和卤代 C_{1-4} 烷基；

n 为 0 或 1。

在一个实施方案中，本发明提供上述式(b)化合物或其立体异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可以接受的盐、多晶型或前药，其中：

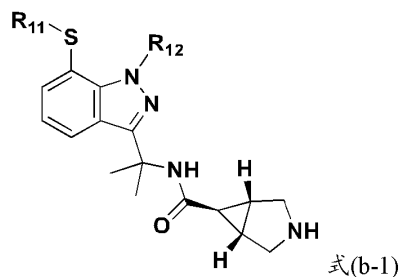
30 代谢产物、药学上可以接受的盐、多晶型或前药，其中：

P 为 1;

R₁₃ 为 -SMe;

R₁₂ 为 H 或 C₁₋₄ 烷基。

在一个实施方案中, 本发明提供式(b-1)化合物或其立体异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物、
5 代谢产物、药学上可以接受的盐、多晶型或前药,



其中:

R₁₁ 选自 H、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、-(CH₂)_n-C₂₋₆ 烯基、-(CH₂)_n-C₂₋₆ 炔基、-(CH₂)_n-C₃₋₁₀ 碳环基、
-(CH₂)_n-(3 至 10 元杂环基)、-(CH₂)_n-C₆₋₁₀ 芳基和-(CH₂)_n-5 至 6 元杂芳基;

10 R₁₂ 选自 H、C₁₋₆ 烷基和卤代 C₁₋₆ 烷基; 和

n 为 0、1、2 或 3。

在一个实施方案中, 本发明提供上述式(b-1)化合物或其立体异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化
物、代谢产物、药学上可以接受的盐、多晶型或前药, 其中:

R₁₁ 选自 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基和-(CH₂)_n-C₃₋₆ 碳环基;

15 R₁₂ 选自 H、C₁₋₆ 烷基和卤代 C₁₋₆ 烷基; 和

n 为 0 或 1。

在一个实施方案中, 本发明提供上述式(b-1)化合物或其立体异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化
物、代谢产物、药学上可以接受的盐、多晶型或前药, 其中:

R₁₁ 选自 C₁₋₄ 烷基和-(CH₂)_n-C₃₋₄ 碳环基;

20 R₁₂ 选自 H、C₁₋₄ 烷基和卤代 C₁₋₄ 烷基;

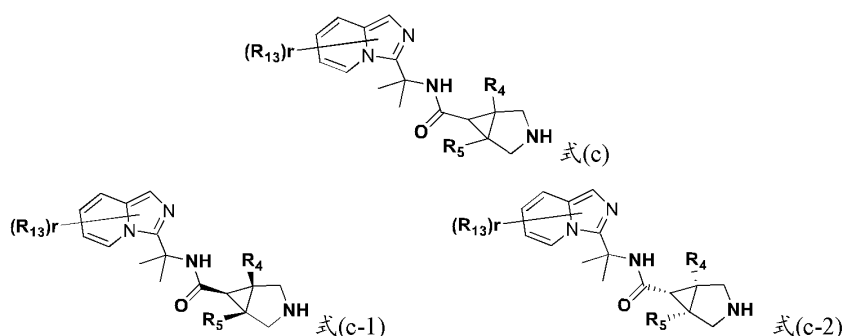
n 为 0 或 1。

在一个实施方案中, 本发明提供上述式(b-1)化合物或其立体异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化
物、代谢产物、药学上可以接受的盐、多晶型或前药, 其中:

R₁₁ 为甲基;

25 R₁₂ 为 H 或 C₁₋₄ 烷基。

在一个实施方案中, 本发明提供式(c)化合物或其立体异构体式(c-1)或式(c-2), 其 N-氧化物、水
合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可以接受的盐、多晶型或前药,



其中：

R₁₃ 各自独立地选自 H、卤素、氰基、-(CH₂)_n-NR'R'', C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、-(CH₂)_n-OR、
 5 -(CH₂)_n-C₂₋₆ 烯基、-(CH₂)_n-C₂₋₆ 炔基、-(CH₂)_n-C₃₋₁₀ 碳环基、-(CH₂)_n-(3 至 10 元杂环基)、-(CH₂)_n-C₆₋₁₀
 芳基、-(CH₂)_n-5 至 6 元杂芳基和-SR₁₁，且至少一个 R₁₃ 为-SR₁₁；

R₁₁ 选自 H、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、-(CH₂)_n-C₂₋₆ 烯基、-(CH₂)_n-C₂₋₆ 炔基、-(CH₂)_n-C₃₋₁₀ 碳环基、
 -(CH₂)_n-(3 至 10 元杂环基)、-(CH₂)_n-C₆₋₁₀ 芳基和-(CH₂)_n-5 至 6 元杂芳基；

R₄ 和 R₅ 各自独立地选自 H、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基和-(CH₂)_n-OR；

10 R'和 R''各自选自氢、C₁₋₆ 烷基和卤代 C₁₋₆ 烷基，或者 R'和 R''与它们连接的氮原子一起形成 3 至
 10 元杂环基；

R 选自氢、C₁₋₆ 烷基和卤代 C₁₋₆ 烷基；

n 为 0、1、2 或 3；

r 为 1、2、3、4 或 5。

15 在一个实施方案中，本发明提供上述式(c)化合物或其立体异构体式(c-1)或式(c-2)，其 N-氧化物、
 水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可以接受的盐、多晶型或前药，其中：

r 为 1、2 或 3；

R₁₃ 各自独立地选自 H、卤素、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、-(CH₂)_n-C₃₋₁₀ 碳环基和-SR₁₁，且至少一
 个 R₁₃ 为-SR₁₁；

20 R₁₁ 选自 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基和-(CH₂)_n-C₃₋₆ 碳环基；

R₄ 和 R₅ 各自独立地选自 H 和 C₁₋₆ 烷基；

n 为 0 或 1。

在一个实施方案中，本发明提供上述式(c)化合物或其立体异构体式(c-1)或式(c-2)，其 N-氧化物、
 水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可以接受的盐、多晶型或前药，其中：

25 r 为 1 或 2；

R₁₃ 各自独立地选自 H、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基和-SR₁₁，且至少一个 R₁₃ 为-SR₁₁；

R₁₁ 选自 C₁₋₄ 烷基和-(CH₂)_n-C₃₋₄ 碳环基；

R₄ 和 R₅ 各自独立地选自 H 和 C₁₋₆ 烷基；

n 为 0 或 1。

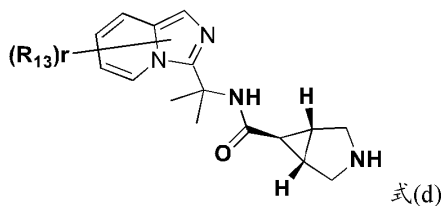
30 在一个实施方案中，本发明提供上述式(c)化合物或其立体异构体式(c-1)或式(c-2)，其 N-氧化物、

水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可以接受的盐、多晶型或前药，其中： r 为 2； R_{13} 中一个为-SMe，另一个选自 H 和 C_{1-4} 烷基； R_4 和 R_5 各自独立地选自 H 和 C_{1-4} 烷基。

在一个实施方案中，本发明提供上述式(c)化合物或其立体异构体式(c-1)或式(c-2)，其 N-氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可以接受的盐、多晶型或前药，其中 r 为 1； R_{13} 为-SMe； R_4

5 和 R_5 各自独立地选自 H 和 C_{1-4} 烷基。

在一个实施方案中，本发明提供式(d)化合物或其立体异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可以接受的盐、多晶型或前药，



其中：

10 R_{13} 各自独立地选自 H、卤素、氰基、 $-(CH_2)_n-NR'R''$ 、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_n-OR$ 、 $-(CH_2)_n-C_{2-6}$ 烯基、 $-(CH_2)_n-C_{2-6}$ 炔基、 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 碳环基、 $-(CH_2)_n$ -(3 至 10 元杂环基)、 $-(CH_2)_n-C_{6-10}$ 芳基、 $-(CH_2)_n$ -5 至 6 元杂芳基和-SR₁₁，且至少一个 R_{13} 为-SR₁₁；

R_{11} 选自 H、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_n-C_{2-6}$ 烯基、 $-(CH_2)_n-C_{2-6}$ 炔基、 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 碳环基、 $-(CH_2)_n$ -(3 至 10 元杂环基)、 $-(CH_2)_n-C_{6-10}$ 芳基和 $-(CH_2)_n$ -5 至 6 元杂芳基；

15 R' 和 R'' 各自选自氢、 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷基，或者 R' 和 R'' 与它们连接的氮原子一起形成 3 至 10 元杂环基；

R 选自氢、 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷基；

n 为 0、1、2 或 3；

r 为 1、2、3、4 或 5。

20 在一个实施方案中，本发明提供上述式(d)化合物或其立体异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可以接受的盐、多晶型或前药，其中： r 为 1、2 或 3； R_{13} 各自独立地选自 H、卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 碳环基和-SR₁₁，且至少一个 R_{13} 为-SR₁₁； R_{11} 选自 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基和 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 碳环基； n 为 0 或 1。

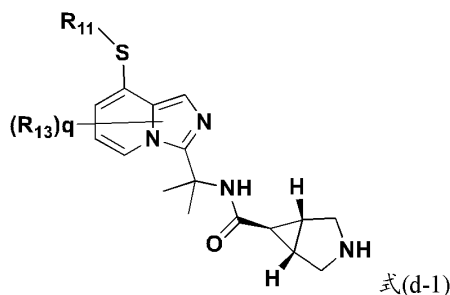
25 在一个实施方案中，本发明提供上述式(d)化合物或其立体异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可以接受的盐、多晶型或前药，其中： r 为 1 或 2； R_{13} 各自独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基和-SR₁₁，且至少一个 R_{13} 为-SR₁₁； R_{11} 选自 C_{1-4} 烷基和 $-(CH_2)_n-C_{3-4}$ 碳环基； n 为 0 或 1。

30 在一个实施方案中，本发明提供上述式(d)化合物或其立体异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可以接受的盐、多晶型或前药，其中： r 为 2； R_{13} 中一个为-SMe，另一个选自 H 和 C_{1-4} 烷基。

在一个实施方案中，本发明提供上述式(d)化合物或其立体异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物、

代谢产物、药学上可以接受的盐、多晶型或前药，其中： r 为 1； R_{13} 为-SMe。

在一个实施方案中，本发明提供式(d-1)化合物或其立体异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可以接受的盐、多晶型或前药，



5 其中：

R_{11} 选自 H、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_n-C_{2-6}$ 烯基、 $-(CH_2)_n-C_{2-6}$ 炔基、 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 碳环基、 $-(CH_2)_n-(3 \text{ 至 } 10 \text{ 元杂环基})$ 、 $-(CH_2)_n-C_{6-10}$ 芳基和 $-(CH_2)_n-5 \text{ 至 } 6 \text{ 元杂芳基}$ ；

R_{13} 各自独立地选自 H、卤素、氰基、 $-(CH_2)_n-NR'R''$ 、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_n-OR$ 、 $-(CH_2)_n-C_{2-6}$ 烯基、 $-(CH_2)_n-C_{2-6}$ 炔基、 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 碳环基、 $-(CH_2)_n-(3 \text{ 至 } 10 \text{ 元杂环基})$ 、 $-(CH_2)_n-C_{6-10}$ 芳基、 $-(CH_2)_n-5 \text{ 至 } 6 \text{ 元杂芳基}$ 和-SR₁₁；

R' 和 R'' 各自选自氢、 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷基，或者 R' 和 R'' 与它们连接的氮原子一起形成 3 至 10 元杂环基；

R 选自氢、 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷基；

n 为 0、1、2 或 3；

15 q 为 0、1、2、3 或 4。

在一个实施方案中，本发明提供上述式(d-1)化合物或其立体异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可以接受的盐、多晶型或前药，其中：

q 为 0、1 或 2；

R_{13} 各自独立地选自 H、卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 碳环基和-SR₁₁；

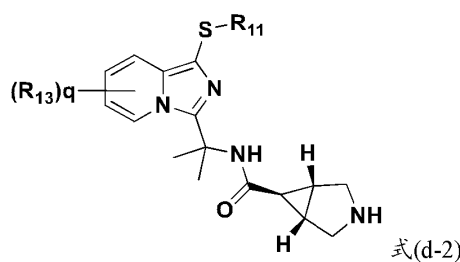
20 R_{11} 选自 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基和 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 碳环基；

n 为 0 或 1。

在一个实施方案中，本发明提供上述式(d-1)化合物或其立体异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可以接受的盐、多晶型或前药，其中： q 为 0 或 1； R_{11} 选自 C_{1-4} 烷基和 $-(CH_2)_n-C_{3-4}$ 碳环基； R_{13} 选自 H、 C_{1-4} 烷基和卤代 C_{1-4} 烷基； n 为 0 或 1。

25 在一个实施方案中，本发明提供上述式(d-1)化合物或其立体异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可以接受的盐、多晶型或前药，其中： q 为 0； R_{11} 为 C_{1-4} 烷基。

在一个实施方案中，本发明提供式(d-2)化合物或其立体异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可以接受的盐、多晶型或前药，



其中：

R_{11} 选自 H、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_n-C_{2-6}$ 烯基、 $-(CH_2)_n-C_{2-6}$ 炔基、 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 碳环基、 $-(CH_2)_n$ -(3 至 10 元杂环基)、 $-(CH_2)_n-C_{6-10}$ 芳基和 $-(CH_2)_n$ -5 至 6 元杂芳基；

5 R_{13} 各自独立地选自 H、卤素、氰基、 $-(CH_2)_n-NR'R''$ 、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_n-OR$ 、 $-(CH_2)_n-C_{2-6}$ 烯基、 $-(CH_2)_n-C_{2-6}$ 炔基、 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 碳环基、 $-(CH_2)_n$ -(3 至 10 元杂环基)、 $-(CH_2)_n-C_{6-10}$ 芳基、 $-(CH_2)_n$ -5 至 6 元杂芳基和 $-SR_{11}$ ；

R' 和 R'' 各自选自氢、 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷基，或者 R' 和 R'' 与它们连接的氮原子一起形成 3 至 10 元杂环基；

10 R 选自氢、 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷基；

n 为 0、1、2 或 3；

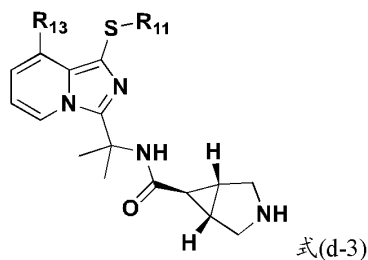
q 为 0、1、2、3 或 4。

在一个实施方案中，本发明提供上述式(d-2)化合物或其立体异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可以接受的盐、多晶型或前药，其中： q 为 0、1 或 2； R_{11} 选自 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基和 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 碳环基； R_{13} 各自独立地选自 H、卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 碳环基和 $-SR_{11}$ ； n 为 0 或 1。

在一个实施方案中，本发明提供上述式(d-2)化合物或其立体异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可以接受的盐、多晶型或前药，其中： q 为 0 或 1； R_{11} 选自 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基和 $-(CH_2)_n-C_{3-4}$ 碳环基； R_{13} 各自独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷基； n 为 0 或 1。

20 在一个实施方案中，本发明提供上述式(d-2)化合物或其立体异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可以接受的盐、多晶型或前药，其中： q 为 1； R_{11} 为甲基； R_{13} 为 H 或 C_{1-4} 烷基。

在一个实施方案中，本发明提供式(d-3)化合物或其立体异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可以接受的盐、多晶型或前药，



其中：

R_{11} 选自 H、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_n-C_{2-6}$ 烯基、 $-(CH_2)_n-C_{2-6}$ 炔基、 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 碳环基、 $-(CH_2)_n$ -(3 至 10 元杂环基)、 $-(CH_2)_n-C_{6-10}$ 芳基和 $-(CH_2)_n$ -5 至 6 元杂芳基；

R_{13} 选自 H、卤素、氟基、 $-(CH_2)_n-NR'R''$ 、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_n-OR$ 、 $-(CH_2)_n-C_{2-6}$ 烯基、 $-(CH_2)_n-C_{2-6}$ 炔基、 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 碳环基、 $-(CH_2)_n$ -(3 至 10 元杂环基)、 $-(CH_2)_n-C_{6-10}$ 芳基、 $-(CH_2)_n$ -5 至 6 元杂芳基和 $-SR_{11}$ ；

R' 和 R'' 各自选自氢、 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷基，或者 R' 和 R'' 与它们连接的氮原子一起形成 3 至 10 元杂环基；

R 选自氢、 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷基；

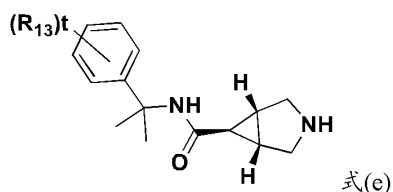
n 为 0、1、2 或 3。

在一个实施方案中，本发明提供上述式(d-3)化合物或其立体异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可以接受的盐、多晶型或前药，其中： R_{11} 选自 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基和 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 碳环基； R_{13} 各自独立地选自 H、卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 碳环基和 $-SR_{11}$ ； n 为 0 或 1。

在一个实施方案中，本发明提供上述式(d-3)化合物或其立体异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可以接受的盐、多晶型或前药，其中： R_{11} 选自 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基和 $-(CH_2)_n-C_{3-4}$ 碳环基； R_{13} 选自 H、 C_{1-4} 烷基和卤代 C_{1-4} 烷基； n 为 0 或 1。

在一个实施方案中，本发明提供上述式(d-3)化合物或其立体异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可以接受的盐、多晶型或前药，其中： R_{11} 为甲基； R_{13} 为 H 或 C_{1-4} 烷基。

在一个实施方案中，本发明提供式(e)化合物或其立体异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可以接受的盐、多晶型或前药，



其中：

R_{13} 选自 H、卤素、氟基、 $-(CH_2)_n-NR'R''$ 、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_n-OR$ 、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 碳环基和 $-SR_{11}$ ，且至少一个 R_{13} 为 $-SR_{11}$ ；

R_{11} 选自 H、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_n-OR$ 、 $-(CH_2)_n-C_{2-6}$ 烯基、 $-(CH_2)_n-C_{2-6}$ 炔基、 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 碳环基、 $-(CH_2)_n$ -(3 至 10 元杂环基)、 $-(CH_2)_n-C_{6-10}$ 芳基和 $-(CH_2)_n$ -5 至 6 元杂芳基；

R' 和 R'' 各自选自氢、 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷基，或者 R' 和 R'' 与它们连接的氮原子一起形成 3 至 10 元杂环基；

R 选自氢、 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷基；

n 为 0、1、2 或 3；

t 为 1、2、3、4 或 5。

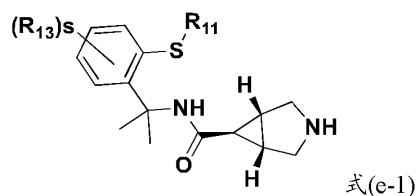
在一个实施方案中，本发明提供上述式(e)化合物或其立体异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物、

代谢产物、药学上可以接受的盐、多晶型或前药，其中：t 为 1、2 或 3； R_{13} 各自独立地选自 H、卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 碳环基和 $-SR_{11}$ ，且至少一个 R_{13} 为 $-SR_{11}$ ； R_{11} 选自 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基和 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 碳环基；n 为 0 或 1。

在一个实施方案中，本发明提供上述式(e)化合物或其立体异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物、
5 代谢产物、药学上可以接受的盐、多晶型或前药，其中：t 为 1 或 2； R_{13} 各自独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基和 $-SR_{11}$ ，且至少一个 R_{13} 为 $-SR_{11}$ ； R_{11} 选自 C_{1-4} 烷基和 $-(CH_2)_n-C_{3-4}$ 碳环基；n 为 0 或 1。

在一个实施方案中，本发明提供上述式(e)化合物或其立体异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物、
代谢产物、药学上可以接受的盐、多晶型或前药，其中：t 为 1； R_{11} 为 C_{1-4} 烷基。

10 在一个实施方案中，本发明提供式(e-1)化合物或其立体异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物、
代谢产物、药学上可以接受的盐、多晶型或前药



其中：

R_{13} 选自 H、卤素、氨基、 $-(CH_2)_n-NR^*R^{**}$ 、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_n-OR$ 、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$
15 环烷基和 $-SR_{11}$ ，

R_{11} 选自 H、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_n-OR$ 、 $-(CH_2)_n-C_{2-6}$ 烯基、 $-(CH_2)_n-C_{2-6}$ 炔基、 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 碳环基、 $-(CH_2)_n$ -(3 至 10 元杂环基)、 $-(CH_2)_n-C_{6-10}$ 芳基和 $-(CH_2)_n$ -5 至 6 元杂芳基；

R^* 和 R^{**} 各自选自氢、 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷基，或者 R^* 和 R^{**} 与它们连接的氮原子一起形成 3 至
10 元杂环基；

20 R 选自氢、 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷基；

n 为 0、1、2 或 3；

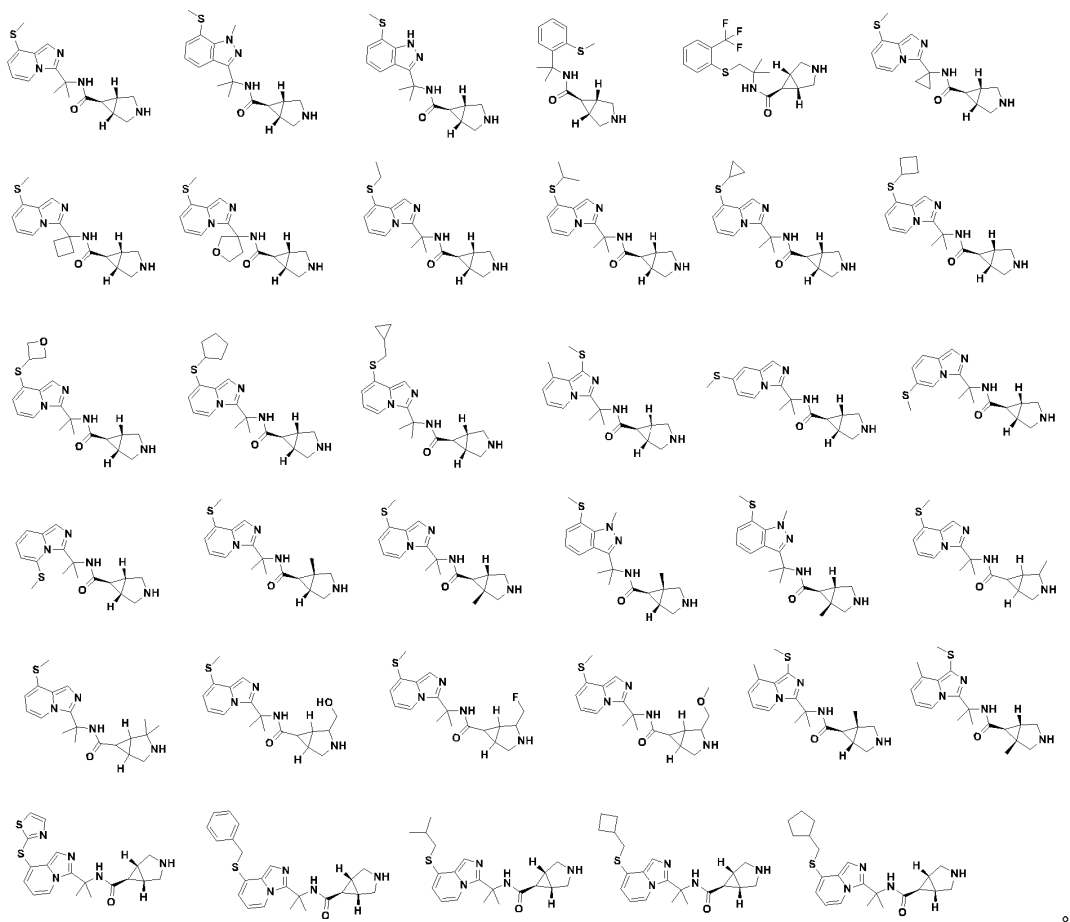
s 为 0、1、2、3 或 4。

在一个实施方案中，本发明提供上述式(e-1)化合物或其立体异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化
物、代谢产物、药学上可以接受的盐、多晶型或前药，其中：s 为 0、1 或 2； R_{13} 各自独立地选自 H、
25 卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 碳环基和 $-SR_{11}$ ； R_{11} 选自 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基和
 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 碳环基；n 为 0 或 1。

在一个实施方案中，本发明提供上述式(e-1)化合物或其立体异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化
物、代谢产物、药学上可以接受的盐、多晶型或前药，其中：s 为 0 或 1； R_{13} 各自独立地选自 H、 C_{1-6}
烷基、卤代 C_{1-6} 烷基和 $-SR_{11}$ ； R_{11} 选自 C_{1-4} 烷基和 $-(CH_2)_n-C_{3-4}$ 碳环基；n 为 0 或 1。

30 在一个实施方案中，本发明提供上述式(e-1)化合物或其立体异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化
物、代谢产物、药学上可以接受的盐、多晶型或前药，其中：s 为 0； R_{11} 为 C_{1-4} 烷基。

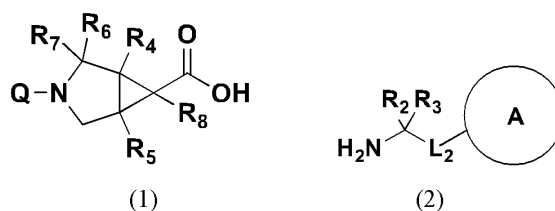
在其中一个具体的实施方案中，所述的化合物选自如下结构：



在其中一个具体的实施方案中,所述药学上可以接受的盐选自盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐、乙酸盐、马来酸盐、琥珀酸盐、扁桃酸盐、富马酸盐、丙二酸盐、苹果酸盐、2-羟基丙酸盐、草酸盐、羟乙酸盐、水杨酸盐、葡萄糖醛酸盐、半乳糖醛酸盐、枸橼酸盐、酒石酸盐、门冬氨酸盐、谷氨酸盐、苯甲酸盐、肉桂酸盐、对甲苯磺酸盐、苯磺酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐和三氟甲磺酸盐,或它们的组合。

作为优选地,所述药学上可以接受的盐选自盐酸盐、硫酸盐、磷酸盐、乙酸盐、马来酸盐、琥珀酸盐、富马酸盐、苹果酸盐、草酸盐、酒石酸盐、苯甲酸盐、肉桂酸盐、对甲苯磺酸盐、苯磺酸盐、甲磺酸盐和三氟甲磺酸盐,或它们的组合。

10 本发明的实施方案还提供所述化合物的制备方法, 包括如下步骤:



以化合物 1 和化合物 2 进行缩合反应，其中 Q 表示氮保护基；

脱除所述缩合反应的产物中的氮保护基 Q。

本发明的实施方案还提供一种药物组合物，所述药物组合物含有治疗有效剂量的如上所述的化合物或其立体异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可以接受的盐、多晶型或前药，以及药学上可接受的载体或者赋形剂。

- 5 本发明的实施方案还提供如上所述的化合物或其立体异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可以接受的盐、多晶型或前药，或如上所述的药物组合物，在制备具有治疗和/或预防受 SSTR4 活化影响的疾病或症状的药物中的应用。

在其中一个具体的实施方案中，所述受 SSTR4 活化影响的疾病或症状为疼痛。

- 10 本发明的实施方案还提供如上所述的化合物或其立体异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可以接受的盐、多晶型或前药，或如上所述的药物组合物，在制备具有治疗和/或预防疼痛的药物中的应用。

在一个实施方案中，本发明提供本发明所述化合物或其立体异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可以接受的盐、多晶型或前药或本发明的药物组合物，其用于治疗 and/或预防受 SSTR4 活化影响的疾病或症状。在一个实施方案中，所述化合物或组合物用于治疗 and/或预防疼痛。

- 15 在一个实施方案中，本发明提供一种治疗受 SSTR4 活化影响的疾病或症状的方法，其包括给予本发明所述的化合物或其立体异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可以接受的盐、多晶型或前药或本发明所述的药物组合物。在一个实施方案中，本发明提供一种治疗疼痛的方法，其包括给予本发明所述的化合物或药物组合物。

在其中一个具体的实施方案中，所述疼痛为神经痛。

- 20 在其中一个具体的实施方案中，所述疼痛为背痛、慢性背痛、三叉神经痛、I 型复杂区域疼痛综合征、II 型复杂区域疼痛综合征、肠激惹综合征、糖尿病性神经病变、骨关节炎所引起的疼痛、肿瘤疼痛、肌肉纤维疼痛。

以下通过具体实施例详细说明本发明的实施过程和产生的有益效果。所述实施例旨在帮助读者更好地理解本发明的实质和特点，不作为对本案可实施范围的限定。

- 25 化合物的结构是通过核磁共振 (NMR) 和/或质谱 (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 Avance III 400 和 Bruker Avance 300) 核磁仪，测定溶剂为氘代二甲基亚砜 (DMSO- d_6)，氘代氯仿 ($CDCl_3$)，氘代甲醇 (CD_3OD)，内标为四甲基硅烷(TMS)。

MS 的测定用(Agilent 6120B(ESI)和 Agilent 6120B(APCI))。

HPLC 的测定使用安捷伦 1260DAD 高压液相色谱仪 (Zorbax SB-C18 100 $\times$ 4.6 mm)。

- 30 薄层层析硅胶板使用烟台黄海 HSGF254 或青岛 GF254 硅胶板，薄层色谱法 (TLC) 使用的硅胶板采用的规格是 0.15 mm~0.20 mm，薄层层析分离纯化产品采用的规格是 0.4 mm~0.5 mm。

柱层析一般使用烟台黄海硅胶 200~300 目硅胶为载体。

本发明的已知的起始原料可以采用或按照本领域已知的方法来合成，或可购买于泰坦科技、安耐吉化学、上海德默、成都科龙化工、韶远化学科技、百灵威科技等公司。

- 35 氮气气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氮气气球。

氩气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氩气气球。

氯化反应通常抽真空，充入氩气，反复操作 3 次。

实施例中无特殊说明，反应在氩气氛下进行。

实施例中无特殊说明，溶液是指水溶液。

5 实施例中无特殊说明，反应的温度为室温。

室温为最适宜的反应温度，为 20°C~30°C。

化学合成相关缩写：

Bn: 苄基

Boc: 叔丁氧羰基

10 Bz: 苯甲酰基

DIPEA: 二异丙基乙胺

DMF: N,N-二甲基甲酰胺

DMSO: 二甲基亚砷

DCM: 二氯甲烷

15 DIEA: N,N-二异丙基乙胺

EA: 乙酸乙酯

Et: 乙基

Me: 甲基

Ts: 对甲苯磺酰基

20 HATU: 2-(7-氯杂 1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓六氟磷酸盐

HPLC: 高效液相色谱

LiHMDS: 六甲基二硅基氨基锂

MeLi: 甲基锂

NIS: N-碘代丁二酰亚胺

25 NMP: N-甲基吡咯烷酮

Raney-Ni: 雷尼镍

NEt₃: 三乙胺

THF: 四氢呋喃

TLC: 薄层色谱

30 TFA: 三氟乙酸

TBAF: 四正丁基氟化铵

SEMCl: 2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基氯化物

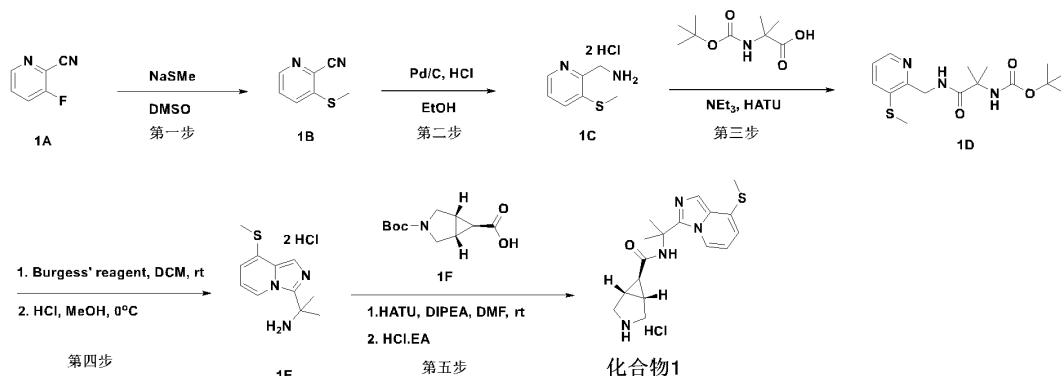
Burgess' reagent: 伯吉斯试剂, CAS No.: 29684-56-8

RT: 室温

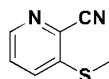
35

实施例 1

(1R,5S,6r)-N-(2-(8-(甲硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-羧酰胺盐酸盐 (化合物 1)

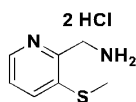


5 第一步: 2-氟基-3-甲硫基吡啶(1B)



将 2-氟基-3-氟吡啶(2.0g, 16.38mmol)及甲硫醇钠(1.2g, 18.02mmol)加入到二甲基亚砜(10 mL)中, 该混合物于室温下搅拌 5 小时。加入乙酸乙酯(120 mL), 用水及饱和食盐水洗涤, 将有机相真空旋干溶剂, 残留物硅胶柱纯化(石油醚/乙酸乙酯=3/1)得到白色固体, 其为 2-氟基-3-甲硫基吡啶 1B (900 mg, 10 收率: 36.6%)。

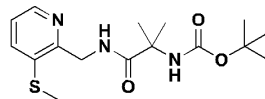
第二步: (3-(甲硫基)吡啶-2-基)甲胺二盐酸盐(1C)



将 2-氟基-3-甲硫基吡啶 1B (800 mg, 5.33 mmol) 溶于乙醇 (20 mL) 中, 加入 10% 钯/炭(520 mg, 0.53 mmol)及盐酸(6M, 5 mL), 所得反应混合物于氢气氛围中室温下搅拌 2 天。过滤, 滤液真空旋干得白色固体, 其为(3-(甲硫基)吡啶-2-基)甲胺二盐酸盐 1C(1.1 g, 粗品, 未纯化)。

MS (ESI): $m/z=227.1$ $[M+H]^+$

第三步: (2-甲基-1-(((3-(甲硫基)吡啶-2-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(1D)



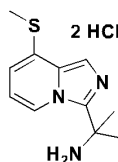
20

将(3-(甲硫基)吡啶-2-基)甲胺二盐酸盐 1C(1.1 g 4.84 mmol), N-叔丁氧羰基-2-甲基丙氨酸(985 mg, 4.84mmol), HATU (2.6 g, 7.26 mmol), 三乙胺(1.7 g, 16.94 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中, 室温搅拌 16 小时。加入乙酸乙酯(100 mL), 有机相依次用水、饱和食盐水洗涤, 真空旋干。残留物硅胶柱纯化(石油醚/乙酸乙酯=3/2)得到白色固体(2-甲基-1-(((3-(甲硫基)吡啶-2-基)甲基)氨基)-1-氧代丙

-2-基)氨基甲酸叔丁酯 1D (860 mg, 收率: 53.7%)。

MS (ESI): $m/z=340.2$ $[M+H]^+$

第四步: 2-(8-(甲硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-胺二盐酸盐(1E)

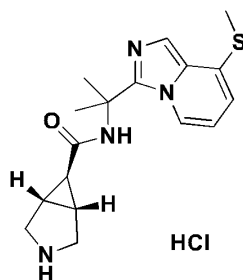


5

将(2-甲基-1-(((3-(甲硫基)吡啶-2-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯 1D (360 mg, 1.06 mmol) 及伯吉斯试剂(Burgess' reagent)(378 mg, 1.53 mmol) 溶于二氯甲烷(5 mL)中, 室温搅拌 16 小时。加入乙酸乙酯(100 mL), 有机相依次用水、饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。真空旋干得到浅黄色油状物。在 0°C, 向该油状物加入 4M 盐酸甲醇溶液(5 mL), 搅拌 2 小时。真空除去溶剂得到白色固体, 10 其为 2-(8-(甲硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-胺二盐酸盐 1E (220 mg, 粗品, 未纯化)。

MS (ESI): $m/z=222.1$ $[M+H]^+$

第五步: (1R,5S,6r)-N-(2-(8-(甲硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-羧酰胺盐酸盐(化合物 1)



15

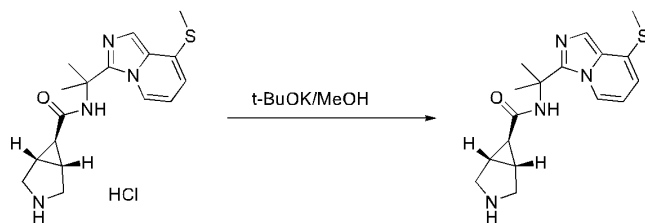
将 2-(8-(甲硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-胺二盐酸盐 1E (60 mg, 0.20 mmol), 化合物 1F(1R,5S,6r)-3-(叔丁氧羰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-羧酸 (CAS No.: 927679-54-7)(46 mg, 0.20 mmol), HATU (115 mg, 0.30 mmol), 二异丙基乙胺(90 mg, 0.70 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中, 室温搅拌 16 小时。将反应液经制备型 HPLC 纯化得到白色固体(25 mg), 向该产品加入盐酸的乙酸乙酯 20 溶液(3M, 4 mL), 搅拌 2 小时。过滤除去溶剂得到白色固体(1R,5S,6r)-N-(2-(8-(甲硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-羧酰胺盐酸盐, 其为化合物 1 (12 mg, 收率: 17.9%)。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.28 (d, 1 H), 8.39 (t, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 7.13 (t, 1 H), 7.03 (d, 1 H), 3.52-3.42 (m, 4 H), 2.66 (s, 3 H), 1.97-1.92 (m, 3 H), 1.89 (s, 6 H).

MS (ESI): $m/z=331.1$ $[M+H]^+$

25

(1R,5S,6r)-N-(2-(8-(甲硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-羧酰胺 (化合物 1a)



参考实施例 1 的合成方法, 放大合成得到化合物 1 (30 g, 81.7 mmol)。将其溶解在 MeOH (210 mL) 中, 冰水浴下, 慢慢滴加预先配制好的叔丁醇钾 (20.8 g, 185.4 mmol) 的甲醇溶液 (120 mL), 在此过程中监控反应液的 pH 值, 当 pH 值大于 9 时, 停止滴加。继续搅拌 10 分钟。过滤, 滤液浓缩旋干得到粘稠油状粗品。粗品过硅胶柱纯化 (二氯甲烷/甲醇=15/1) 后得到类白色固体。该固体进一步用乙醇打浆纯化后得到纯品化合物 1a, 其为类白色固体 (15 g, 收率: 55.5%)。

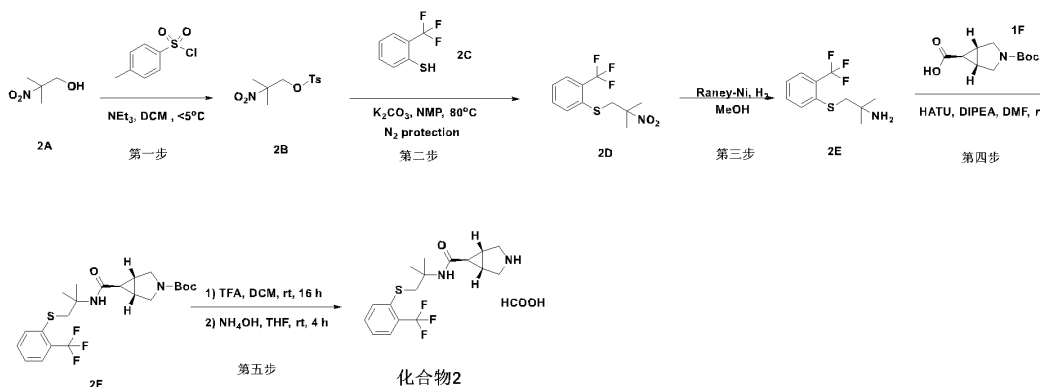
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.38 (s, 1 H), 8.11 (d, 1 H), 7.19 (s, 1 H), 6.61 (t, 1 H), 6.54 (d, 1 H), 2.87 (d, 2 H), 2.67 (d, 2 H), 2.54 (s, 3 H), 1.64 (s, 6 H), 1.56 (t, 1 H), 1.47 (m, 2 H)。

MS (ESI): m/z =331.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

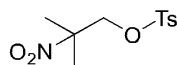
10

实施例 2

(1R,5S,6r)-N-(2-甲基-1-((2-(三氟甲基)苯基)硫基)丙-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-羧酰胺甲酸盐 (化合物 2)



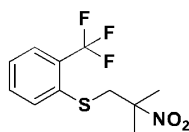
15 第一步: 4-甲基苯磺酸 2-甲基-2-硝基丙基酯(2B)



将 2-甲基-2-硝基丙烷-1-醇 2A (1.19 g, 10.00 mmol) 和三乙胺 (2.02 g, 20.00 mmol) 混合溶于二氯甲烷 (50 mL) 中, 冷却到 0~5°C。加入 4-甲基苯磺酰氯 (2.86 g, 15.00 mmol), 室温搅拌 18 小时。TLC 检测有新点生成。加入二氯甲烷 (100 mL) 稀释, 用 1M 盐酸 (100 mL) 和饱和碳酸氢钠溶液 (100 mL) 洗涤, 再用饱和食盐水洗涤。分出有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 用硅胶柱纯化 (石油醚/乙酸乙酯=10/1), 得到 4-甲基苯磺酸 2-甲基-2-硝基丙基酯 2B, 类白色固体 (2.46 g, 收率: 90%)。

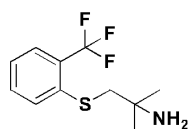
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.77 (d, 2 H), 7.37 (d, 2 H), 4.28 (s, 2 H), 2.47 (s, 3 H), 1.60 (s, 6 H)。

第二步: (2-甲基-2-硝基丙基)(2-(三氟甲基)苯基)硫烷(2D)



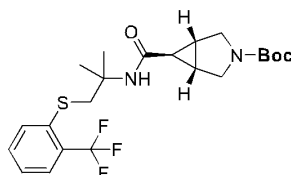
将4-甲基苯磺酸2-甲基-2-硝基丙基酯 **2B** (500 mg, 1.83 mmol)、化合物 2-(三氟甲基)苯硫酚 **2C** (326 mg, 1.83 mmol) 和 K_2CO_3 (757 mg, 0.45 mmol) 溶于 N-甲基吡咯烷酮 (10 mL) 中, 在氮气保护下 80°C 搅拌反应 16 小时。向反应液中加水 50 毫升, 然后用乙酸乙酯 (50x3) 萃取三次, 有机相用无水硫酸钠干燥。
5 干燥。旋干溶剂, 粗品用硅胶柱纯化 (石油醚/乙酸乙酯=10/1~5/1)。得到产品 (2-甲基-2-硝基丙基)(2-(三氟甲基)苯基)硫烷 **2D**, 其为黄色油状物 (350 mg, 收率: 68.6%)。

第三步: 2-甲基-1-((2-(三氟甲基)苯基)硫基)丙-2-胺 (**2E**)



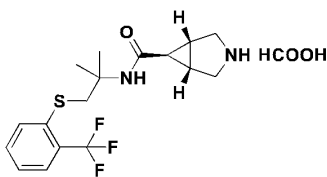
10 将 (2-甲基-2-硝基丙基)(2-(三氟甲基)苯基)硫烷 **2D** (350 mg, 1.5 mmol), 溶于甲醇 (10 mL) 中, 加入雷尼镍 (50 mg)。插入氢气球, 置换三次, 于氢气下室温搅拌反应 16 小时。过滤掉雷尼镍, 将滤液旋干溶剂得到产品 2-甲基-1-((2-(三氟甲基)苯基)硫基)丙-2-胺 **2E**, 其为黄色油状物 (312 mg, 收率: 100%), 未经纯化直接投到下一步。

15 第四步: (1R,5S,6r)-6-((2-甲基-1-((2-(三氟甲基)苯基)硫基)丙-2-基)氨基甲酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-羧酸叔丁基酯 (**2F**)



将 2-甲基-1-((2-(三氟甲基)苯基)硫基)丙-2-胺 **2E** (100 mg, 0.40 mmol), (1R,5S,6r)-3-(叔丁氧羰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-羧酸 **1F** (91 mg, 0.4 mmol)、HATU (190 mg, 0.5 mmol)、三乙胺 (101 mg, 1 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (1 mL) 中, 室温搅拌 16 小时。反应液加水 (2 毫升), 用乙酸乙酯萃取, 有机相用硫酸钠干燥。旋干溶剂得到粗品, 粗品过硅胶柱 (石油醚/乙酸乙酯=10/1), 得到白色固体, 其为 (1R,5S,6r)-6-((2-甲基-1-((2-(三氟甲基)苯基)硫基)丙-2-基)氨基甲酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-羧酸叔丁基酯 **2F** (110 mg, 收率: 60.1%)。
20

25 第五步: (1R,5S,6r)-N-(2-甲基-1-((2-(三氟甲基)苯基)硫基)丙-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-羧酰胺甲酸盐



将(1R,5S,6r)-6-((2-甲基-1-((2-(三氟甲基)苯基)硫基)丙-2-基)氨基甲酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-羧酸叔丁基酯 2F(110 mg, 0.30 mmol), 溶于二氯甲烷 (2 mL) 中, 加入三氟乙酸(0.5 mL), 室温搅拌 16 小时。将反应液旋干溶剂, 然后加入氨水(1 mL), 用二氯甲烷(5 mLx3)萃取得到有机相, 其为粗品。

5 将粗品用制备型 HPLC 纯化得到白色固体(25 mg)(1R,5S,6r)-N-(2-甲基-1-((2-(三氟甲基)苯基)硫基)丙-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-羧酰胺甲酸盐(化合物 2)(25 mg, 收率: 22.2%)。

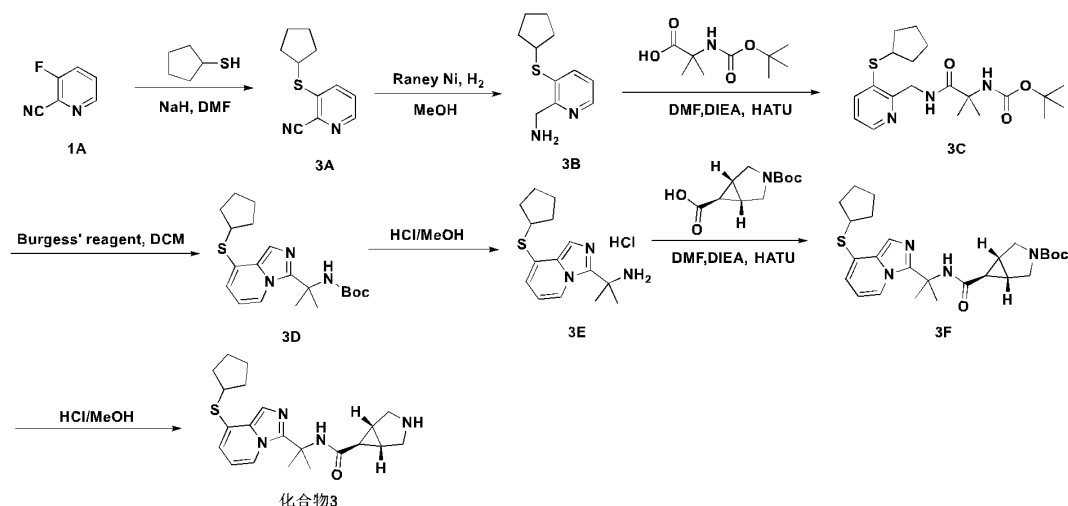
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.83 (s, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 7.69 (d, 1 H), 7.65 – 7.55 (m, 2 H), 7.37 (t, 1 H), 3.52 (s, 2 H), 3.23 (m, 4 H), 1.87 (m, 2 H), 1.58 (m, 1 H), 1.32 (s, 6 H).

MS (ESI): m/z =359.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

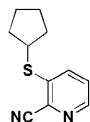
10

实施例 3

(1R,5S,6r)-N-(2-(8-(环戊基硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-羧酰胺 (化合物 3)



15 第一步: 3-(环戊基硫基)吡啶-2-甲腈(3A)

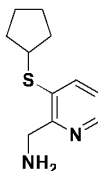


将环戊烷硫醇(918 mg, 9.0 mmol)溶解在 N,N-二甲基甲酰胺(40 mL)中, 在 0°C 下缓慢加入氢化钠 (60%, 540 mg, 13.5 mmol), 反应 30 分钟。再加入 3-氰吡啶-2-甲腈 1A (1.1 g, 9.0 mmol), 缓慢升至室温, 室温下搅拌过夜。LCMS 监测显示反应完全。将反应液倒入水中, 水相用乙酸乙酯萃取, 合并的有机相经无水硫酸钠干燥、真空旋干, 得到 3-(环戊基硫基)吡啶-2-甲腈 3A(770 mg, 黄色油状物), 粗品直接用于下一步。

20

MS (ESI): $m/z=205.1$ $[M+H]^+$

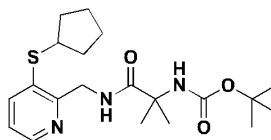
第二步: (3-(环戊基硫基)吡啶-2-基)甲胺(3B)



- 5 将 3-(环戊基硫基)吡啶-2-甲腈 3A 溶解在甲醇(30 mL)中,加入氨水(6 mL),然后加入雷尼镍(Raney Ni)(催化剂量)。氢气置换三次,室温搅拌过夜。将反应液抽滤后得到(3-(环戊基硫基)吡啶-2-基)甲胺 3B(800 mg, 粗品),直接用于下一步。

MS (ESI): $m/z=209.1$ $[M+H]^+$

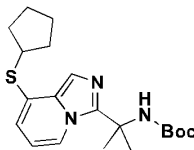
- 10 第三步: (1-(((3-(环戊基硫基)吡啶-2-基)甲基)氨基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁基酯(3C)



- 将 2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基丙酸(933.8 mg, 4.6 mmol)和 HATU(1.7 g, 4.6 mmol)溶解在 N,N-二甲基甲酰胺(30 mL)中,室温下反应半小时。然后加入(3-(环戊基硫基)吡啶-2-基)甲胺 3B(800 mg, 3.8 mmol)和 DIEA(2.1 mL),室温下搅拌过夜。将反应液倒入水中,水相用乙酸乙酯萃取,合并的有机相经饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥、真空旋干得粗品。将粗品经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=3/1)分离纯化,得到(1-(((3-(环戊基硫基)吡啶-2-基)甲基)氨基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁基酯 3C(600 mg, 淡黄色油状物)。

MS (ESI): $m/z=394.1$ $[M+H]^+$

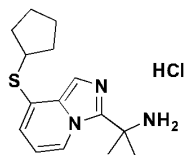
- 20 第四步: (2-(8-(环戊基硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁基酯(3D)



- (1-(((3-(环戊基硫基)吡啶-2-基)甲基)氨基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁基酯 3C(600 mg, 1.53 mmol)溶解在二氯甲烷(20 mL)中,加入伯吉斯试剂(1.46 g, 6.1 mmol),室温下搅拌过夜。将反应液倒入水中,水相用二氯甲烷萃取,合并的有机相经饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥、真空旋干得粗品。将粗品经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=5/1)分离纯化得(2-(8-(环戊基硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁基酯 3D(260 mg, 收率: 45%, 黄色油状物)

MS (ESI): $m/z=376.1$ $[M+H]^+$

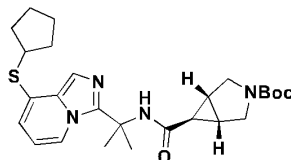
第五步: 2-(8-(环戊基硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-胺盐酸盐(3E)



将(2-(8-(环戊基硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯 3D(260 mg, 0.69 mmol)溶解在盐酸-甲醇溶液(10 mL)中, 室温下反应过夜。将反应液真空旋转干燥得到 2-(8-(环戊基硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-胺 3E 盐酸盐(180 mg, 粗品), 直接用于下一步。

MS (ESI): $m/z=276.1$ $[M+H]^+$

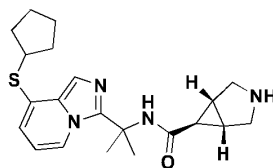
第六步: (1R,5S,6r)-6-((2-(8-(环戊基硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)氨基甲酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-羧酸叔丁酯(3F)



将(1R,5S,6r)-3-(叔丁氧羰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-羧酸(182 mg, 0.8 mmol)和 HATU(304 mg, 0.8 mmol)溶解在 DMF(10 mL)中, 室温下反应半小时, 然后加入 2-(8-(环戊基硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-胺 3E(180 mg, 0.65 mmol)和 DIEA(0.5 mL), 室温下搅拌过夜。将反应液倒入水中, 水相用乙酸乙酯萃取, 合并的有机相经饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥、真空旋干得到粗品。将粗品经硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇=15/1)分离纯化得到(1R,5S,6r)-6-((2-(8-(环戊基硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)氨基甲酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-羧酸叔丁酯 3F(200 mg, 收率: 63.5%, 黄色油状物)。

MS (ESI): $m/z=485.1$ $[M+H]^+$

第七步: (1R,5S,6r)-N-(2-(8-(环戊基硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-羧酰胺(化合物 3)



将(1R,5S,6r)-6-((2-(8-(环戊基硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)氨基甲酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-羧酸叔丁酯 3F(200 mg, 0.41 mmol)溶解在盐酸-甲醇溶液(10 mL)中, 室温下反应 3 小时。将反应液真空旋除去溶剂得到粗品。将粗品经制备型 HPLC 纯化得到白色固体纯品(化合物 3)(47 mg, 收率: 29.8%)。

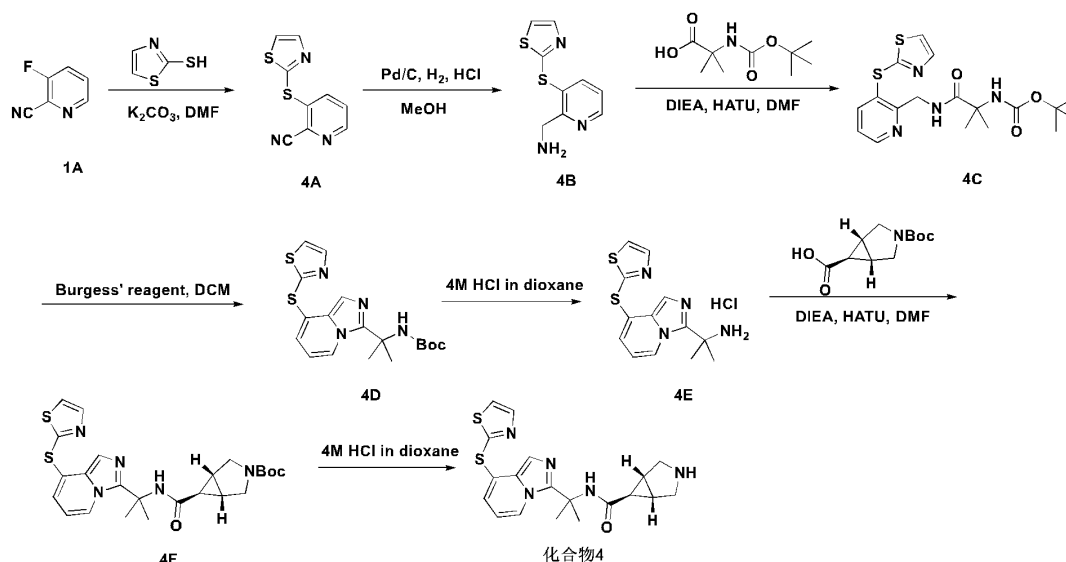
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.40 (s, 1 H), 8.14 (d, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 6.68 (d, 1 H), 6.61 (t, 1 H), 3.85 (m, 1 H), 2.92 (m, 2 H), 2.76 (m, 2 H), 2.12 (m, 2 H), 1.73 (m, 2 H), 1.64 (s, 6 H), 1.62-1.57 (m, 5 H), 1.52 (m, 2 H).

MS (ESI): $m/z=385.1$ $[M+H]^+$

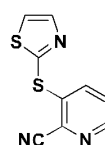
实施例 4

(1R,5S,6r)-N-(2-(8-(噻唑-2-基硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-羧酰胺 (化合物 4)

5 胺 (化合物 4)



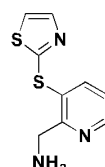
第一步: 3-(噻唑-2-基硫基)吡啶-2-甲腈(4A)



噻唑-2-硫醇(1.44 g, 12.30 mmol)、 K_2CO_3 (3.39 g, 24.59 mmol)溶于 DMF(30 mL)中, 搅拌 5 min 后, 加入 3-氟吡啶-2-甲腈 1A (1 g, 8.19 mmol), 然后反应 2 h。反应结束后, 加 50 mL 水淬灭, 用乙酸乙酯(30 mL $\times$ 3)萃取, 合并有机相, 用 50 mL 饱和食盐水洗涤, 有机相真空浓缩, 得到的残留物用硅胶柱纯化(石油醚/乙酸乙酯=2/1)得到 3-(噻唑-2-基硫基)吡啶-2-甲腈 4A(1.6 g, 收率: 89%)。

MS (ESI): $m/z=220.1$ $[M+H]^+$

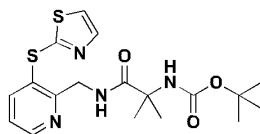
15 第二步: (3-(噻唑-2-基硫基)吡啶-2-基)甲胺(4B)



3-(噻唑-2-基硫基)吡啶-2-甲腈 4A (1.6 g, 7.17 mmol) 溶于 MeOH(50 mL)中, 加入钯/炭(200 mg), 氢气置换三次, 反应过夜。反应结束后, 过滤, 旋干滤液的有机相后得到粗品, 其为类白色固体(3-(噻唑-2-基硫基)吡啶-2-基)甲胺 4B (1.8 g)。

20 MS (ESI): $m/z=224.1$ $[M+H]^+$

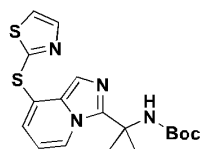
第三步: (2-甲基-1-氧代-1-(((3-(噻唑-2-基硫基)吡啶-2-基)甲基)氨基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(4C)



室温下将 2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基丙酸 (1.75 g, 8.61 mmol), HATU (3.60 g, 9.47 mmol) 溶于 DMF (30 mL) 中, 然后加入(3-(噻唑-2-基硫基)吡啶-2-基)甲胺 4B (1.8 g, 粗品) 和 DIEA (2.78 g, 21.52 mmol)。反应 1 h 后, 加水(50 mL)淬灭, 然后用乙酸乙酯(40 mL × 3)萃取。有机相用 50 mL 饱和 NaCl 水溶液水洗一次。有机相用无水硫酸钠干燥, 抽滤, 旋干有机相。得到的残留物用硅胶柱纯化(石油醚/乙酸乙酯=2/1)得到白色固体(2-甲基-1-氧代-1-(((3-(噻唑-2-基硫基)吡啶-2-基)甲基)氨基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯 4C (1.1 g, 收率: 37.0%)。

MS (ESI): $m/z=409.1$ $[M+H]^+$

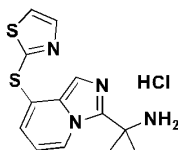
第四步: (2-(8-(噻唑-2-基硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(4D)



将(2-甲基-1-氧代-1-(((3-(噻唑-2-基硫基)吡啶-2-基)甲基)氨基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯 4C (1.1 g, 2.70 mmol) 溶解在干燥 DCM (10 mL), 加入伯吉斯试剂 (3.30 g, 13.48 mmol), 室温搅拌过夜。反应结束后, 加水(40 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(20 mL × 3)萃取。有机相用 50 mL 饱和 NaCl 水溶液水洗一次。有机相用无水硫酸钠干燥, 抽滤, 旋干有机相。得到的残留物用硅胶柱纯化(石油醚/乙酸乙酯=1/1)得到白色固体, 其为(2-(8-(噻唑-2-基硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯 4D (200 mg, 收率: 19.0%)。

MS (ESI): $m/z=391.1$ $[M+H]^+$

第五步: 2-(8-(噻唑-2-基硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-胺盐酸盐(4E)

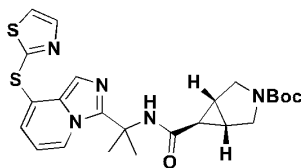


向(2-(8-(噻唑-2-基硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯 4D (200 mg, 0.51 mmol) 中加入 4 M 盐酸的 1,4-二噁烷溶液(5 mL), 室温搅拌 30 min。反应结束后, 真空旋干得到粗品油状物, 其为 2-(8-(噻唑-2-基硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-胺盐酸盐 4E (120 mg)。

MS (ESI): $m/z=291.1$ $[M+H]^+$

第六步: (1R,5S,6r)-6-((2-(8-(噻唑-2-基硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)氨基甲酰基)-3-氮杂

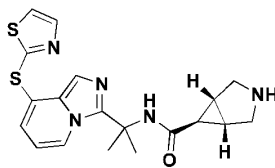
双环[3.1.0]己烷-3-羧酸叔丁基酯(4F)



将(1R,5S,6r)-3-((叔丁氧羰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-羧酸(139 mg, 0.61 mmol)、HATU(252 mg, 0.66 mmol)溶于DMF (5 mL)中, 然后加入粗品油状物 2-(8-(噻唑-2-基硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-胺 4E(120 mg)和 DIEA(197 mg, 1.53 mmol), 室温反应 1 h 后, 加水(10 mL)淬灭。然后用乙酸乙酯 (5 mL × 3)萃取, 有机相用 20 mL 饱和 NaCl 水溶液水洗一次, 有机相用无水硫酸钠干燥, 抽滤。旋干有机相, 得到的残留物用制备板纯化(石油醚: 乙酸乙酯=2: 1)得到白色固体, 其为(1R,5S,6r)-6-((2-(8-(噻唑-2-基硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)氨基甲酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-羧酸叔丁基酯 4F(110 mg, 收率: 43.2%)。

MS (ESI): $m/z=500.1$ $[M+H]^+$

第七步: (1R,5S,6r)-N-(2-(8-(噻唑-2-基硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-羧酰胺(化合物 4)



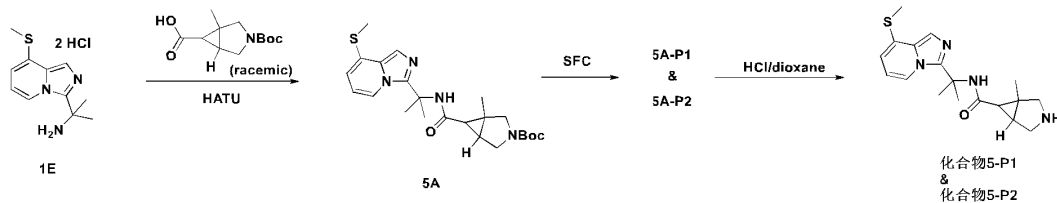
向(1R,5S,6r)-6-((2-(8-(噻唑-2-基硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)氨基甲酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-羧酸叔丁基酯 4F(110 mg, 0.22 mmol)中加入 4 M/L 盐酸 1,4-二噁烷(3 mL), 室温搅拌 30 min。反应结束后, 真空旋干, 经 Pre-HPLC 纯化得到(1R,5S,6r)-N-(2-(8-(噻唑-2-基硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-羧酰胺 (化合物 4)(38 mg, 收率: 43.2%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.40 (s, 1 H), 8.37 (d, 1 H), 7.82 (d, 1 H), 7.77 (d, 1 H), 7.19 (s, 1 H), 7.07 (d, 1 H), 6.71 (dd, 1 H), 2.88 (d, 2 H), 2.70 (d, 2 H), 1.65 (s, 6 H), 1.57 (m, 1 H), 1.50 (m, 2 H).

MS (ESI): $m/z=400.1$ $[M+H]^+$

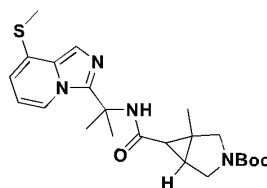
实施例 5

1-甲基-N-(2-(8-(甲硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-羧酰胺 (化合物 5-P1 与化合物 5-P2)



第一步: 1-甲基-6-((2-(8-(甲硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)氨基甲酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]

己烷-3-羧酸叔丁基酯(5A)



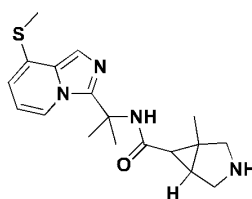
将3-(叔丁氧羰基)-1-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-羧酸(外消旋, 200 mg, 0.83 mmol) 溶于DMF (2 mL) 中, 加入 2-(8-(甲硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-胺 1E、DIEA (321 mg, 2.49 mmol)和 HATU (473 mg, 1.24 mmol), 室温反应 6 小时。向反应液里加入乙酸乙酯 (20 mL), 用饱和食盐水 (10 mL × 2) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。残留物用硅胶柱色谱分离纯化(石油醚/乙酸乙酯= 1/1 ~ 1/5)得到黄色固体状的化合物, 其为 1-甲基-6-((2-(8-(甲硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)氨基甲酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-羧酸叔丁基酯 5A (162 mg, 收率: 43.7%)。

MS (ESI): $m/z=445.1$ $[M+H]^+$

5A 经过手性拆分后得到 5A-P1 (65 mg, 保留时间较短的化合物) 和 5A-P2 (63 mg, 保留时间较长的化合物)。手性拆分的条件如下表所示:

系统	Waters SFC 150
柱名称	DAICELCHIRALPAK®OZ
柱尺寸	250*25 mm 10 μ m
流动相 A	超临界 CO ₂
流动相 B	MeOH (+0.1% 7.0mol/L 氨于 MeOH 中)
A:B	75:25
波长	214 nm
流速	70 mL/min
柱温	RT
背压	100 bar
注射体积	1.8 mL
循环时间	3 min
溶剂	MeOH: 再蒸馏级 超临界 CO ₂ : 食品级
样品溶液的制备	将样品溶解在约 60 mL MeOH 中

第二步: 1-甲基-N-(2-(8-(甲硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-羧酰胺 (化合物 5)



将 1-甲基-6-((2-(8-(甲硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)氨基甲酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-羧酸叔丁基酯 5A-P1 (65 mg, 0.146 mmol) 溶解在盐酸-二噁烷溶液(5 mL)中, 室温下反应 1 小时。将反应液通过真空旋干除去溶剂。残留物用 DCM 溶解, 用饱和 NaHCO₃ 中和至碱性, 再经 Prep-TLC(DCM/MeOH)纯化得到目标化合物, 其为 1-甲基-N-(2-(8-(甲硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-羧酰胺 (化合物 5-P1) (11 mg, 收率: 22%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.41 (s, 1 H), 8.09 (d, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 6.59 (t, 1 H), 6.53 (d, 1 H), 2.95-2.80 (m, 3 H), 2.67 (d, 1 H), 2.54 (s, 3 H), 2.05-1.95 (m, 2 H), 1.68 (s, 3 H), 1.62 (s, 3 H), 0.96 (s, 3 H)。

MS (ESI): m/z=345.1 [M+H]⁺

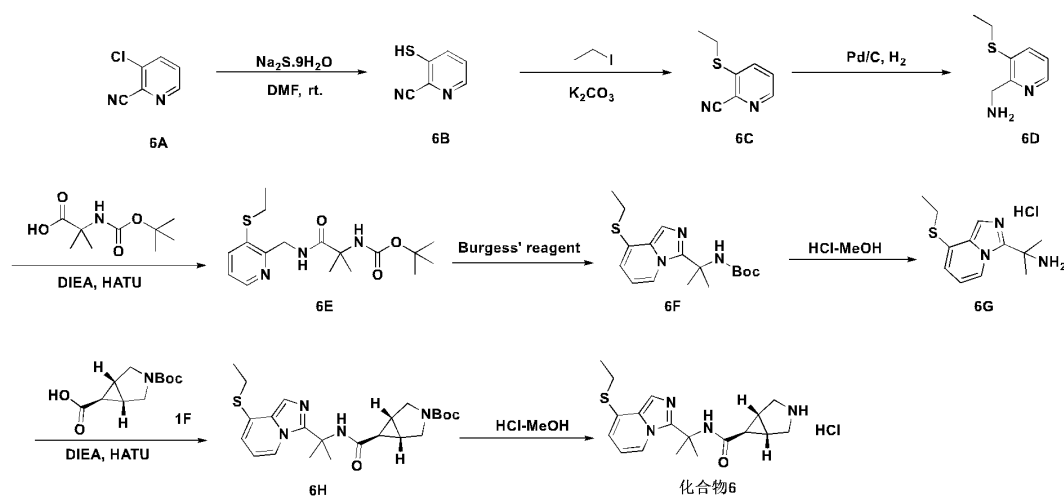
将 5A-P2 (63 mg, 0.142 mmol) 按照上述相同的方法, 用盐酸脱去保护基得到化合物 1-甲基-N-(2-(8-(甲硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-羧酰胺 (化合物 5-P2) (9 mg, 收率: 18%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.43 (s, 1 H), 8.09 (d, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 6.61 (t, 1 H), 6.53 (d, 1 H), 2.99-2.87 (m, 3 H), 2.73 (d, 1 H), 2.54 (s, 3 H), 2.01 (m, 2 H), 1.68 (s, 3 H), 1.62 (s, 3 H), 0.97 (s, 3 H)。

MS (ESI): m/z=345.1 [M+H]⁺

实施例 6

(1R,5S,6r)-N-(2-(8-(乙硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-羧酰胺盐酸盐 (化合物 6)

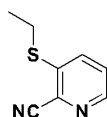


第一步: 3-巯基吡啶-2-甲腈(6B)



将 3-氯-2-氨基吡啶 6A (2.0 g, 14.4 mmol) 和九水硫化钠 (3.8 g, 15.8 mmol) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (60 mL) 中, 室温下搅拌过夜。LCMS 监测显示反应完全, 反应液无需处理, 直接用于下一步。

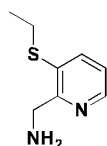
第二步: 3-(乙硫基)吡啶-2-甲腈(6C)



向第一步所得的反应液中加入碘乙烷(2.75 g, 17.6 mmol)和碳酸钾(6.1 g, 44.1 mmol), 室温下搅拌过夜。将反应液倒入水中, 水相用乙酸乙酯萃取, 合并的有机相经无水硫酸钠干燥、真空旋干得粗产品。粗产品经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=3/1)分离纯化得到 3-(乙硫基)吡啶-2-甲腈 6C(1.2 g, 收率: 49.8%, 黄色油状物)。

MS (ESI): $m/z=165.1$ $[M+H]^+$

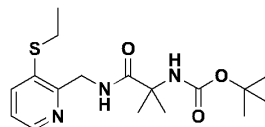
第三步: (3-(乙硫基)吡啶-2-基)甲胺(6D)



将 3-(乙硫基)吡啶-2-甲腈 6C(1.1 g, 6.1 mmol)溶解在甲醇(30 mL)中, 然后加入 10%钯/炭(催化剂量), 室温下反应两天(期间需更换新鲜钯/炭)。反应液抽滤后得(3-(乙硫基)吡啶-2-基)甲胺 6D (1.2 g, 粗品)。

MS (ESI): $m/z=169.1$ $[M+H]^+$

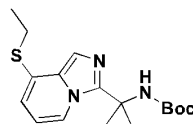
第四步: (1-(((3-(乙硫基)吡啶-2-基)甲基)氨基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(6E)



将 2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基丙酸(1.45 g, 7.13 mmol)和 HATU(2.99 g, 7.86 mmol)溶解在 N,N-二甲基甲酰胺(30 mL)中, 室温下反应半小时。然后加入(3-(乙硫基)吡啶-2-基)甲胺 6D(1.2 g, 7.14 mmol)和 DIEA(2.37 mL), 室温下搅拌过夜。将反应液倒入水中, 水相用乙酸乙酯萃取, 合并的有机相经饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥, 真空旋干得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=3/1)分离纯化得到(1-(((3-(乙硫基)吡啶-2-基)甲基)氨基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯 6E(1.6 g, 收率: 63.5%, 淡黄色油状物)。

MS (ESI): $m/z=354.1$ $[M+H]^+$

第五步: (2-(8-(乙硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(6F)



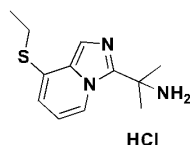
将(1-(((3-(乙硫基)吡啶-2-基)甲基)氨基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯 6E(1.5 g, 4.24 mmol)溶解在二氯甲烷(20 mL)中, 加入伯吉斯试剂(2.02 g, 8.48 mmol), 室温下搅拌过夜。将反应液

倒入水中，水相用二氯甲烷萃取，合并的有机相经饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥，真空旋干得粗产品。粗产品经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=5/1)分离纯化得(2-(8-(乙硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯 6F(570 mg, 收率: 40.1%, 淡黄色油状物)。

MS (ESI): $m/z=336.1$ $[M+H]^+$

5

第六步: 2-(8-(乙硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-胺盐酸盐(6G)

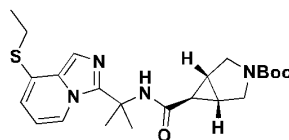


将(2-(8-(乙硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯 6F(570 mg, 1.7 mmol)溶解在盐酸-甲醇溶液(20 mL)中，室温下反应过夜。将反应液真空旋转干燥得到 2-(8-(乙硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-胺盐酸盐 6G(510 mg, 粗品)，直接用于下一步。

10

MS (ESI): $m/z=236.1$ $[M+H]^+$

第七步: (1R,5S,6r)-6-((2-(8-(乙硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)氨基甲酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-羧酸叔丁酯(6H)



15

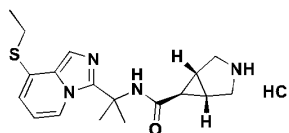
将(1R,5S,6r)-3-(叔丁氧羰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-羧酸 1F(300 mg, 1.32 mmol)和 HATU(501 mg, 1.32 mmol)溶解在 N,N-二甲基甲酰胺(10 mL)中，室温下反应半小时。然后加入 2-(8-(乙硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-胺 6G(260 mg, 1.1 mmol)和 DIEA(0.5 mL)，室温下搅拌过夜。将反应液倒入水中，水相用乙酸乙酯萃取，合并的有机相经饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥，真空旋干得到粗产品。将粗品经硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇=15/1)分离纯化得到(1R,5S,6r)-6-((2-(8-(乙硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)氨基甲酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-羧酸叔丁酯 6H(410 mg, 收率: 83.7%, 黄色油状物)。

20

MS (ESI): $m/z=445.2$ $[M+H]^+$

25

第八步: (1R,5S,6r)-N-(2-(8-(乙硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-羧酰胺盐酸盐(化合物 6)



将(1R,5S,6r)-6-((2-(8-(乙硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)氨基甲酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-羧酸叔丁酯 6H(410 mg, 0.922 mmol)溶解在盐酸-甲醇溶液(10 mL)中，室温下反应 3 小时。将反应

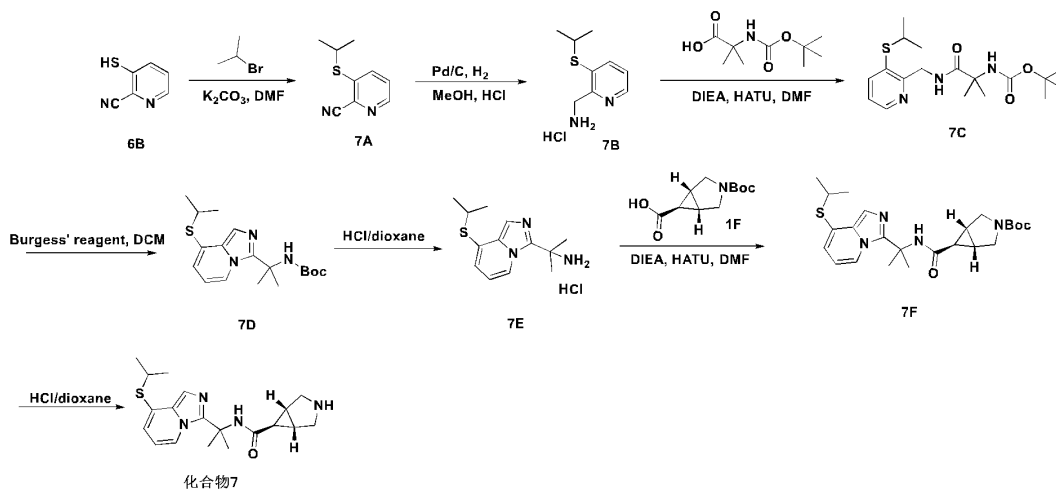
液真空旋干除去溶剂, 然后冻干得到目标化合物(1R,5S,6r)-N-(2-(8-(乙硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-羧酰胺盐酸盐 (化合物 6)(240 mg, 收率: 68.4%, 微黄色固体)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.16 (s, 1 H), 8.32 (t, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 6.98 (d, 2 H), 3.27 (m, 4 H), 3.16 (q, 2 H), 1.91 (m, 1 H), 1.80 (m, 2 H), 1.75 (s, 6 H), 1.32 (t, 3 H).

5 MS (ESI): $m/z=345.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

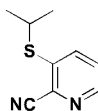
实施例 7

(1R,5S,6r)-N-(2-(8-(异丙基硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-羧酰胺 (化合物 7)



10

第一步: 3-(异丙基硫基)吡啶-2-甲腈(7A)

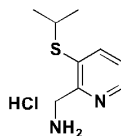


在如上所述制备 6B 后, 向其反应液中加入 2-溴丙烷(0.97 g, 7.9 mmol)和碳酸钾(1.83 g, 13.2 mmol), 室温下搅拌过夜。将反应液倒入水中, 水相用乙酸乙酯萃取, 合并的有机相经无水硫酸钠干燥, 真空旋干得到 3-(异丙基硫基)吡啶-2-甲腈 7A(粗品)。粗产品经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=3/1)分离纯化得 3-(异丙基硫基)吡啶-2-甲腈 7A(680 mg, 收率: 52.7%, 黄色油状物)。

15

MS (ESI): $m/z=179.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

第二步: (3-(异丙基硫基)吡啶-2-基)甲胺盐酸盐(7B)

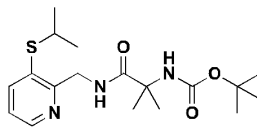


20

将 3-(异丙基硫基)吡啶-2-甲腈 7A(0.68 g, 3.8 mmol)溶解在甲醇(15 mL)中, 并加入 1 mL 浓盐酸, 然后加入 10%钯/炭(催化剂量), 室温下反应过夜。反应液经硅藻土抽滤后得到(3-(异丙基硫基)吡啶-2-基)甲胺盐酸盐 7B(0.6 g, 粗品), 直接用于下一步。

MS (ESI): $m/z=183.1$ $[M+H]^+$

第三步: (1-(((3-(异丙基硫基)吡啶-2-基)甲基)氨基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(7C)

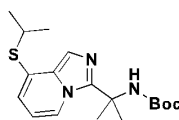


5 将 2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基丙酸(0.80 g, 3.96 mmol)和 HATU(1.50 g, 3.96 mmol)溶解在 DMF(15 mL)中, 室温下反应 20 min, 然后加入(3-(异丙基硫基)吡啶-2-基)甲胺 7B(0.60 g, 3.29 mmol)和 DIEA(1.27 g, 9.87 mmol), 室温下搅拌过夜。将反应液倒入水中, 水相用乙酸乙酯萃取, 合并的有机相经饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥, 真空旋干得到粗品(1-(((3-(异丙基硫基)吡啶-2-基)甲基)氨基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯 7C。经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=2/1)分离纯化得到

10 (1-(((3-(异丙基硫基)吡啶-2-基)甲基)氨基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯 7C(740 mg, 收率: 61.1%, 淡黄色油状物)。

MS (ESI): $m/z=368.1$ $[M+H]^+$

第四步: (2-(8-(乙硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(7D)

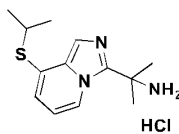


15 将(1-(((3-(异丙基硫基)吡啶-2-基)甲基)氨基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯 7C(0.74 g, 2.02 mmol)溶解在二氯甲烷(10 mL)中, 加入伯吉斯试剂(1.92 g, 8.08 mmol), 室温下搅拌过夜。将反应液倒入水中, 水相用二氯甲烷萃取, 合并的有机相经饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥, 真空旋干得到粗品(2-(8-(乙硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯 7D。经硅胶柱层析(石油醚/

20 乙酸乙酯=2/1)分离纯化得(2-(8-(乙硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯 7D(400 mg, 收率: 56.9%, 淡黄色油状物)。

MS (ESI): $m/z=350.1$ $[M+H]^+$

第五步: 2-(8-(异丙基硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-胺盐酸盐(7E)

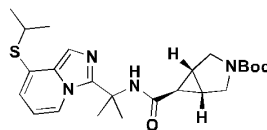


25 将(2-(8-(乙硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯 7D(100 mg, 0.29 mmol)溶解在盐酸-二噁烷溶液(8 mL)中, 室温下反应 2 小时。将反应液真空旋转干燥得到 2-(8-(异丙基硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-胺盐酸盐 7E(70 mg, 粗品), 直接用于下一步。

MS (ESI): $m/z=250.1$ $[M+H]^+$

30

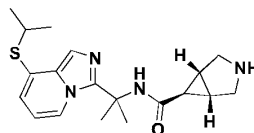
第六步: (1R,5S,6r)-6-((2-(8-(异丙基硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)氨基甲酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]-3-羧酸叔丁基酯(7F)



将(1R,5S,6r)-3-(叔丁氧羰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-羧酸 1F(109.4 mg, 0.48 mmol)和
 5 HATU(183.1 mg, 0.48 mmol)溶解在DMF(5 mL)中, 室温下反应半小时。然后加入2-(8-(异丙基硫基)
 咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-胺 7E(70 mg, 0.28 mmol)和DIEA(108.8 mg, 0.84 mmol), 室温下搅拌过
 夜。将反应液倒入水中, 水相用乙酸乙酯萃取, 合并的有机相经饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥,
 真空旋干得到粗品(1R,5S,6r)-6-((2-(8-(异丙基硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)氨基甲酰基)-3-氮
 杂双环[3.1.0]-3-羧酸叔丁基酯 7F(150 mg, 粗品)。

10 MS (ESI): $m/z=459.1$ $[M+H]^+$

第七步: (1R,5S,6r)-N-(2-(8-(异丙基硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-羧酰胺(化合物 7)



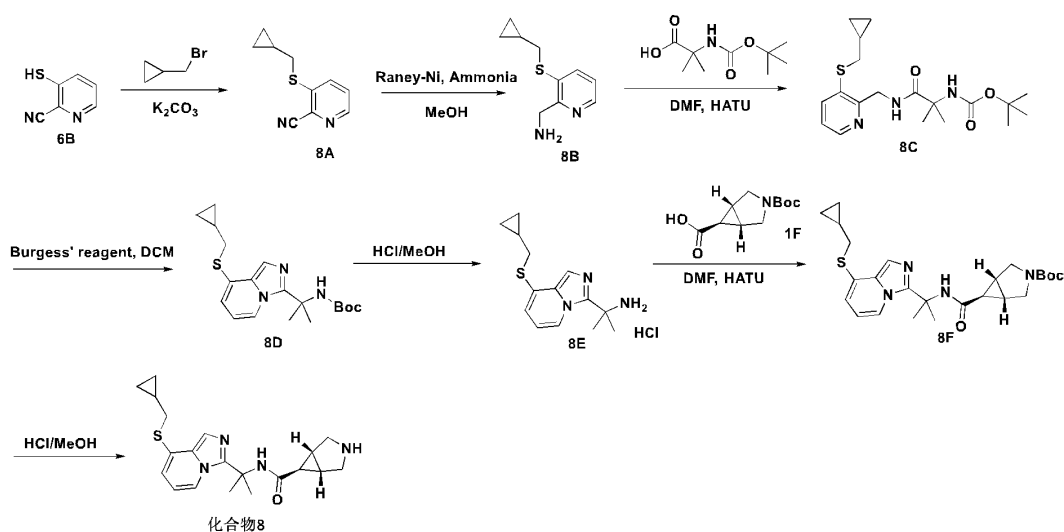
15 将(1R,5S,6r)-6-((2-(8-(异丙基硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)氨基甲酰基)-3-氮杂双环
 [3.1.0]-3-羧酸叔丁基酯 7F(150 mg)溶解在盐酸-二噁烷溶液(5 mL)中, 室温下反应1小时。将反应液旋
 转蒸发除去溶剂得到粗产品。粗产品经制备型HPLC纯化后得到目标化合物(1R,5S,6r)-N-(2-(8-(异丙
 基硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-羧酰胺(化合物 7)(60 mg, 收率:
 76.9%, 白色固体)。

20 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.38 (s, 1 H), 8.17 (d, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 6.72 (d, 1 H), 6.60 (t, 1 H),
 3.67 (m, 1 H), 2.87 (d, 2 H), 2.68 (d, 2 H), 1.64 (s, 6 H), 1.57 (t, 1 H), 1.47 (m, 2 H), 1.31 (d, 6 H).

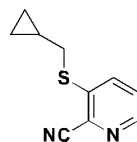
MS (ESI): $m/z=359.1$ $[M+H]^+$

实施例 8

25 (1R,5S,6r)-N-(2-(8-((环丙基甲基)硫基))咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-羧酰胺 (化合物 8)



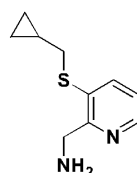
第一步: 3-((环丙基甲基)硫基)吡啶-2-甲腈(8A)



在如上所述制备 6B 后, 向其反应液中加入(溴甲基)环丙烷(964 mg, 7.2 mmol)和碳酸钾(2.98 g, 21.6 mmol), 室温下搅拌过夜。将反应液倒入水中, 水相用乙酸乙酯萃取, 合并的有机相经无水硫酸钠干燥, 真空旋干得到 3-((环丙基甲基)硫基)吡啶-2-甲腈 8A(粗品)(1.1 g, 收率: 80.3%, 黄色油状物)。

MS (ESI): $m/z=191.0$ $[M+H]^+$

第二步: (3-((环丙基甲基)硫基)吡啶-2-基)甲胺(8B)



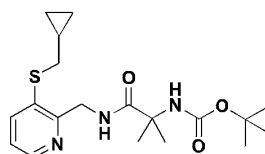
10

将 3-((环丙基甲基)硫基)吡啶-2-甲腈 8A(1.1 g, 5.7 mmol)溶解在甲醇(30 mL)中, 然后加入雷尼镍(催化剂量)和氨水(3 mL), 在室温下反应 18 小时。将反应液抽滤后得到(3-((环丙基甲基)硫基)吡啶-2-基)甲胺 8B(粗品)(1.0 g, 收率: 89.3%, 黄色油状物)。

MS (ESI): $m/z=195.0$ $[M+H]^+$

15

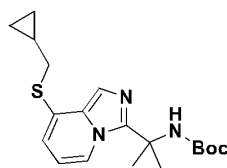
第三步: (1-(((3-((环丙基甲基)硫基)吡啶-2-基)甲基)氨基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(8C)



将2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基丙酸(1.04 g, 5.15 mmol)和 HATU(2.54 g, 6.69 mmol)溶解在 N,N-二甲基甲酰胺(15 mL)中, 室温下反应半小时。然后加入3-((环丙基甲基)硫基)吡啶-2-基)甲胺 8B (1.0 g, 5.15 mmol)和三乙胺(1.56 g, 15.45 mmol), 室温下搅拌过夜。将反应液倒入水中, 水相用乙酸乙酯萃取, 合并的有机相经饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥, 真空旋干得到粗品。将粗品(1-(((3-((环丙基甲基)硫基)吡啶-2-基)甲基)氨基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁基酯 8C。粗品经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=3/1)分离纯化得到(1-(((3-((环丙基甲基)硫基)吡啶-2-基)甲基)氨基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁基酯 8C(900 mg, 收率: 46.1%, 淡黄色油状物)。

MS (ESI): $m/z=380.2$ $[M+H]^+$

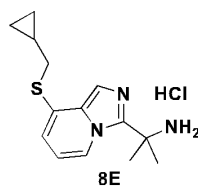
10 第四步: (2-(8-((环丙基甲基)硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(8D)



将(1-(((3-((环丙基甲基)硫基)吡啶-2-基)甲基)氨基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁基酯 8C(900 mg, 4.24 mmol)溶解在二氯甲烷(10 mL)中, 加入伯吉斯试剂(1.51 g, 6.36 mmol), 室温下搅拌过夜。将反应液倒入水中, 水相用二氯甲烷萃取, 合并的有机相经饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥, 真空旋干得到粗品(2-(8-((环丙基甲基)硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯。粗品经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=5/1)分离纯化得到(2-(8-((环丙基甲基)硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯 8D(600 mg, 收率: 70.0%, 淡黄色油状物)。

MS (ESI): $m/z=362.2$ $[M+H]^+$

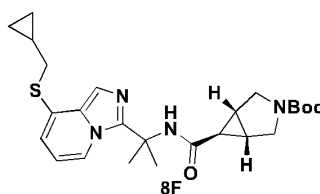
20 第五步: 2-(8-((环丙基甲基)硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-胺盐酸盐(8E)



将(2-(8-((环丙基甲基)硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯 8D(600 mg, 1.7 mmol)溶解在盐酸-甲醇溶液(10 mL)中, 室温下反应 2 小时。将反应液真空旋转干燥得到 2-(8-((环丙基甲基)硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-胺盐酸盐 8E(500 mg, 粗品), 直接用于下一步。

25 MS (ESI): $m/z=262.1$ $[M+H]^+$

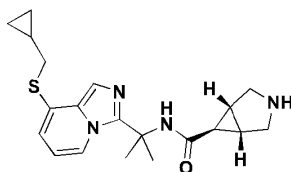
第六步: (1R,5S,6r)-6-((2-(8-((环丙基甲基)硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)氨基甲酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-羧酸叔丁基酯(8F)



将(1R,5S,6r)-3-(叔丁氧羰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-羧酸 1F(60.8 mg, 0.27 mmol)和 HATU(133 mg, 0.35 mmol)溶解在 N,N-二甲基甲酰胺(2 mL)中, 室温下反应半小时。然后加入 2-(8-((环丙基甲基)硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-胺 8E(70 mg, 0.27 mmol)和三乙胺(81.8 mg, 0.81 mmol), 室温下搅拌过夜。将反应液倒入水中, 水相用乙酸乙酯萃取, 合并的有机相经饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥, 真空旋干得到粗品。将粗品(1R,5S,6r)-6-((2-(8-((环丙基甲基)硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)氨基甲酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-羧酸叔丁酯 8F。粗品经硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇=20/1)分离纯化得到(1R,5S,6r)-6-((2-(8-((环丙基甲基)硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)氨基甲酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-羧酸叔丁酯 8F(60 mg, 收率: 47.6%, 黄色油状物)。

MS (ESI): $m/z=471.2$ $[M+H]^+$

第七步: (1R,5S,6r)-N-(2-(8-((环丙基甲基)硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-羧酰胺(化合物 8)



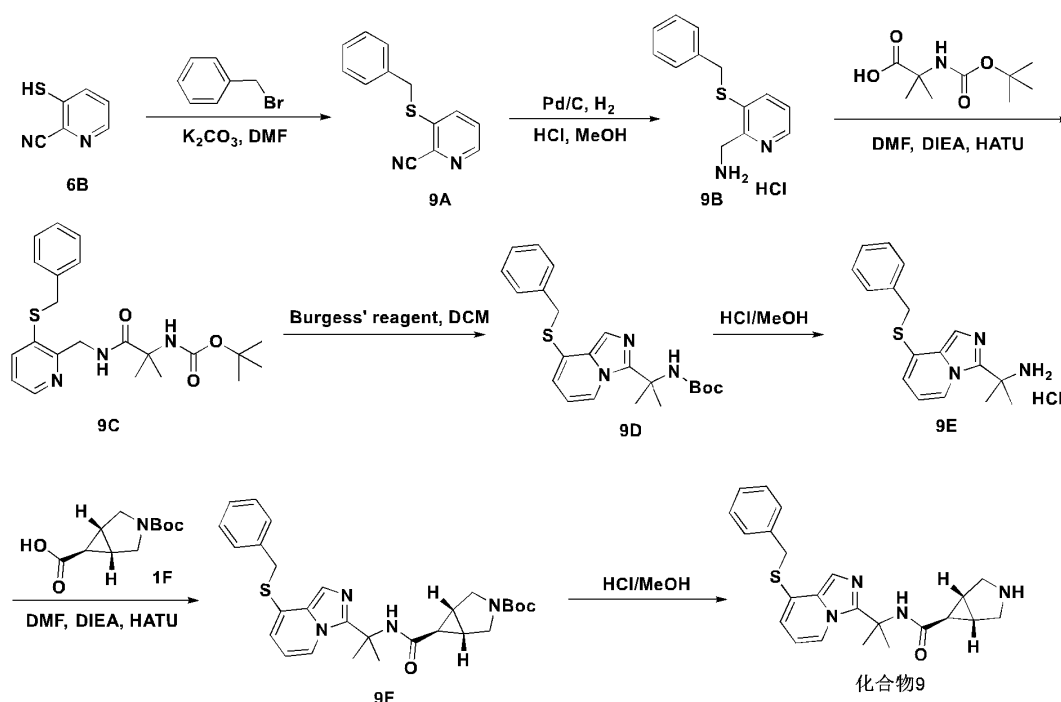
将(1R,5S,6r)-6-((2-(8-((环丙基甲基)硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)氨基甲酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-羧酸叔丁酯 8F(60 mg, 0.127 mmol)溶解在盐酸-甲醇溶液(5 mL)中, 室温下反应 3 小时。将反应液真空旋转干燥除去溶剂得到粗品。粗品经制备型 HPLC 纯化得到(1R,5S,6r)-N-(2-(8-((环丙基甲基)硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-羧酰胺(化合物 8)(20 mg, 收率: 42.5%, 白色固体)。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.50 (s, 1 H), 8.13 (d, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 6.74 (d, 1 H), 6.61 (t, 1 H), 3.35 (s, 2 H), 3.28 – 3.25 (m, 2 H), 2.98 (d, 2 H), 1.92 (m, 2 H), 1.78 (s, 6 H), 1.66 (m, 1 H), 1.09 (m, 1 H), 0.59 (dd, 2 H), 0.29 (dd, 2 H).

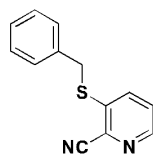
MS (ESI): $m/z=371.2$ $[M+H]^+$

实施例 9

(1R,5S,6r)-N-(2-(8-(苄基硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-羧酰胺(化合物 9)



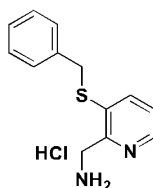
第一步: 3-(苄基硫基)吡啶-2-甲腈(9A)



在如上所述制备 6B 后, 向其反应液中加入(溴甲基)苯(1.5 g, 8.8 mmol)和碳酸钾(4.1 g, 29.4 mmol), 室温下搅拌过夜。将反应液倒入水中, 水相用乙酸乙酯萃取, 合并的有机相经无水硫酸钠干燥, 真空旋干得到 3-(苄基硫基)吡啶-2-甲腈 9A(1.3 g, 黄色油状物), 粗品直接用于下一步。

MS (ESI): $m/z=227.1$ $[M+H]^+$

第二步: (3-(苄基硫基)吡啶-2-基)甲胺盐酸盐(9B)



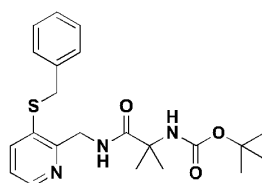
10

将 3-(苄基硫基)吡啶-2-甲腈 9A(1.3 g, 5.75 mmol)溶解在甲醇(30 mL)中, 加入盐酸(2 mL), 然后加入 10%钯/炭(催化剂量), 室温下反应三天(期间需更换一次新鲜钯/炭)。将反应液抽滤后得到(3-(苄基硫基)吡啶-2-基)甲胺盐酸盐 9B(1.2 g, 粗品), 将其直接用于下一步反应。

MS (ESI): $m/z=231.1$ $[M+H]^+$

15

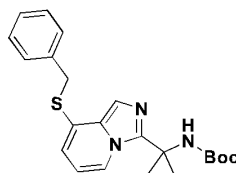
第三步: (1-(((3-(苄基硫基)吡啶-2-基)甲基)氨基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(9C)



将 2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基丙酸(1.06 g, 5.2 mmol)和 HATU(2.15 g, 5.65 mmol)溶解在 N,N-二甲基甲酰胺(30 mL)中, 室温下反应半小时。然后加入(3-(苄基硫基)吡啶-2-基)甲胺 9B(1.20 g, 5.2 mmol)和 DIEA(2.1 mL), 室温下搅拌过夜。将反应液倒入水中, 水相用乙酸乙酯萃取, 合并的有机相经饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥, 真空旋干得到粗品 9C。粗品经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=3/1)分离纯化得(1-(((3-(苄基硫基)吡啶-2-基)甲基)氨基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁基酯 9C (600 mg, 收率: 27.9%, 淡黄色油状物)。

MS (ESI): $m/z=416.1$ $[M+H]^+$

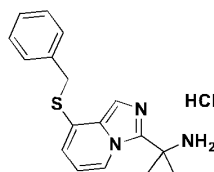
第四步: (2-(8-(苄基硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(9D)



(1-(((3-(苄基硫基)吡啶-2-基)甲基)氨基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁基酯 9C(600 mg, 1.45 mmol)溶解在二氯甲烷(20 mL)中, 加入伯吉斯试剂(1.38 g, 5.8 mmol), 室温下搅拌过夜。将反应液倒入水中, 水相用二氯甲烷萃取, 合并的有机相经饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥, 真空旋干得到粗品(2-(8-(苄基硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯 9D。粗品经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=5/1)分离纯化得到(2-(8-(苄基硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯 9D(230 mg, 收率: 40%, 淡黄色油状物)。

MS (ESI): $m/z=398.1$ $[M+H]^+$

第五步: 2-(8-(苄基硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-胺盐酸盐(9E)

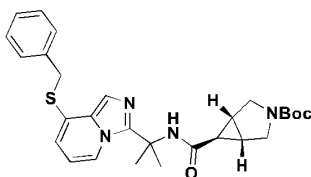


将(2-(8-(苄基硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯 9D(230 mg, 0.58 mmol)溶解在盐酸-甲醇溶液(10 mL)中, 室温下反应过夜。将反应液真空旋转干燥得到 2-(8-(苄基硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-胺盐酸盐 9E(200 mg, 粗品), 直接用于下一步。

MS (ESI): $m/z=298.1$ $[M+H]^+$

第六步: (1R,5S,6r)-6-((2-(8-(苄基硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)氨基甲酰基)-3-氮杂双环

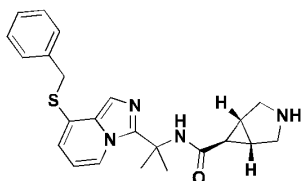
[3.1.0]己烷-3-羧酸叔丁基酯(9F)



将(1R,5S,6r)-3-(叔丁氧羰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-羧酸 1F(182 mg, 0.8 mmol)和 HATU(304 mg, 0.8 mmol)溶解在 N,N-二甲基甲酰胺(10 mL)中, 室温下反应半小时。然后加入 2-(8-(苄基硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-胺 9E(200 mg, 0.67 mmol)和 DIEA(0.5 mL), 室温下搅拌过夜。将反应液倒入水中, 水相用乙酸乙酯萃取, 合并的有机相经饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥, 真空旋干得粗品 9F。粗品经硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇=15/1)分离纯化后得到(1R,5S,6r)-6-((2-(8-(苄基硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)氨基甲酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-羧酸叔丁基酯 9F(170 mg, 收率: 50.1%, 黄色油状物)。

MS (ESI): $m/z=507.1$ $[M+H]^+$

第七步: (1R,5S,6r)-N-(2-(8-(苄基硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-羧酰胺(化合物 9)



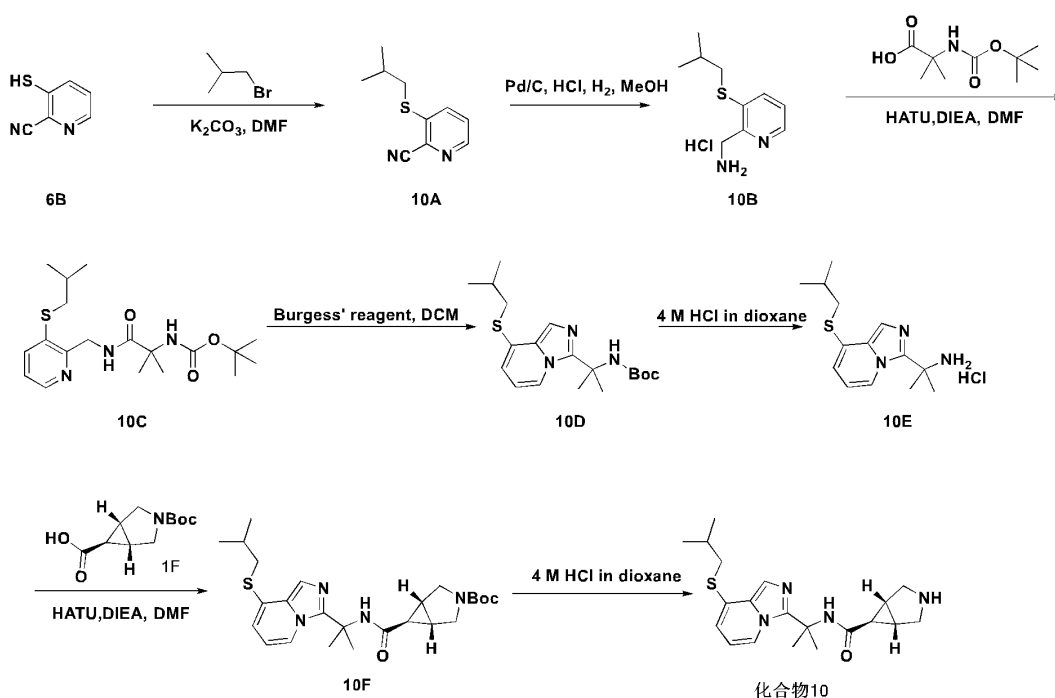
将(1R,5S,6r)-6-((2-(8-(苄基硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)氨基甲酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-羧酸叔丁基酯 9F(170 mg, 0.336 mmol)溶解在盐酸-甲醇溶液(10 mL)中, 室温下反应 3 小时。将反应液真空旋转干燥除去溶剂得到粗品。粗品经制备型 HPLC 纯化得到白色固体产品(化合物 9)(43 mg, 收率: 31.5%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.38 (s, 1 H), 8.12 (d, 1 H), 7.40 (d, 2 H), 7.32 (t, 2 H), 7.27 (d, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 6.67 (d, 1 H), 6.56 (t, 1 H), 4.35 (s, 2 H), 2.88 (d, 2 H), 2.70 (d, 2 H), 1.64 (s, 6 H), 1.56 (t, 1 H), 1.49 (m, 2 H).

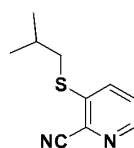
MS (ESI): $m/z=407.0$ $[M+H]^+$

实施例 10

(1R,5S,6r)-N-(2-(8-(异丁硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-羧酰胺(化合物 10)



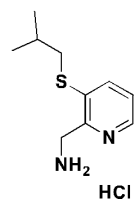
第一步: 3-(异丁基硫基)吡啶-2-甲腈(10A)



在如上所述制备 6B 后, 向其反应液中加入 1-溴-2-甲基丙烷(1.48 mg, 10.87 mmol)和碳酸钾(3 g, 21.74 mmol), 室温下搅拌过夜。将反应液倒入水中, 水相用乙酸乙酯萃取, 合并的有机相经无水硫酸钠干燥, 真空旋干得到粗品。粗品经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=3/1)分离纯化得到黄色油状物 3-(异丁基硫基)吡啶-2-甲腈 10A(800 mg, 收率: 57.5%)。

MS (ESI): $m/z=193.1$ $[M+H]^+$

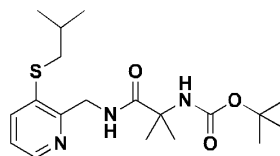
10 第二步: (3-(异丁基硫基)吡啶-2-基)甲胺盐酸盐(10B)



将 3-(异丁基硫基)吡啶-2-甲腈 10A(800 mg, 4.17 mmol)溶解在甲醇(30 mL)中, 并加入 1 mL 浓盐酸, 然后加入 10%钯/炭(催化剂量), 室温下反应过夜。将反应液抽滤后得到粗品 3-(异丁基硫基)吡啶-2-基)甲胺盐酸盐 10B(1.0 g)。

15 MS (ESI): $m/z=197.1$ $[M+H]^+$

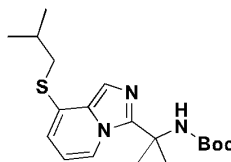
第三步: (1-(((3-(异丁基硫基)吡啶-2-基)甲基)氨基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁基酯 (10C)



将2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基丙酸(1.01 g, 5.0 mmol)和 HATU(1.9 g, 5.0 mmol)溶解在 DMF(30 mL)中, 室温下反应 15 min, 然后加入(3-(异丁基硫基)吡啶-2-基)甲胺 10B(1 g, 4.17 mmol)和 DIEA(1.27 g, 9.87 mmol), 室温下搅拌过夜。将反应液倒入水中, 水相用乙酸乙酯萃取, 合并的有机相经饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥, 真空旋干得到粗品。将粗品经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=2/1)分离纯化, 得到淡黄色固体(1-(((3-(异丁基硫基)吡啶-2-基)甲基)氨基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁基酯 10C(680 mg, 收率: 61.1%)。

MS (ESI): $m/z=382.1$ $[M+H]^+$

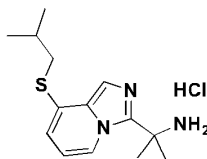
第四步: (2-(8-(异丁基硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(10D)



将(1-(((3-(异丁基硫基)吡啶-2-基)甲基)氨基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁基酯 10C(680 mg, 1.78 mmol)溶解在二氯甲烷(20 mL)中, 加入伯吉斯试剂(1.68 g, 7.14 mmol), 室温下搅拌过夜。将反应液倒入水中, 水相用二氯甲烷萃取, 合并的有机相经饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥, 真空旋干得到粗品。将粗品经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=2/1)分离纯化得(2-(8-(异丁基硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯 10D(280 mg, 收率: 56.9%, 淡黄色油状物)。

MS (ESI): $m/z=364.1$ $[M+H]^+$

第五步: 2-(8-(异丁基硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-胺盐酸盐(10E)

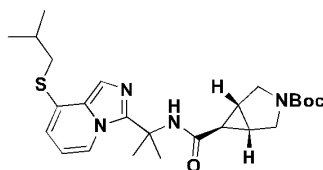


将(2-(8-(异丁基硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯 10D(280 mg, 0.77 mmol)溶解在盐酸-二噁烷溶液(8 mL)中, 室温下反应过夜。将反应液真空旋转干燥得到 2-(8-(异丁基硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-胺盐酸盐 10E(250 mg, 粗品), 直接用于下一步。

MS (ESI): $m/z=264.1$ $[M+H]^+$

第六步: (1R,5S,6r)-6-((2-(8-(异丁基硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)氨基甲酰基)-3-氮杂双环

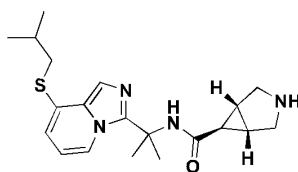
[3.1.0]己烷-3-羧酸叔丁基酯(10F)



将(1R,5S,6r)-3-(叔丁氧羰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-羧酸 1F(258 mg, 1.14 mmol)和 HATU(433 mg, 1.14 mmol)溶解在 DMF(10 mL)中, 室温下反应半小时。然后加入 2-(8-(异丁基硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-胺 10E(250 mg, 0.95 mmol)和 DIEA(368 mg, 2.85 mmol), 室温下搅拌过夜。将反应液倒入水中, 水相用乙酸乙酯萃取, 合并的有机相经饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥, 真空旋干得到粗品。将粗品经硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇=15/1)分离纯化得到(1R,5S,6r)-6-((2-(8-(异丁基硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)氨基甲酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-羧酸叔丁基酯 10F(300 mg, 收率: 77.7%, 黄色油状物)。

MS (ESI): $m/z=473.1$ $[M+H]^+$

第七步: (1R,5S,6r)-N-(2-(8-(异丁基硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-羧酰胺(化合物 10)



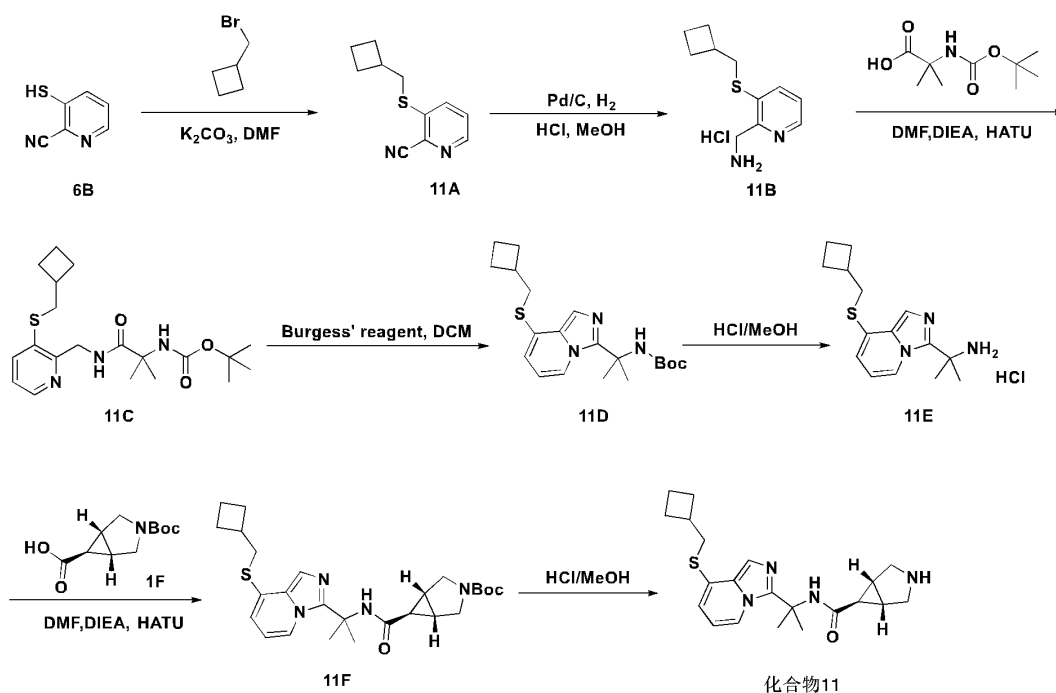
将(1R,5S,6r)-6-((2-(8-(异丁基硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)氨基甲酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-羧酸叔丁基酯 10F(300 mg, 0.63 mmol)溶解在盐酸-二噁烷溶液(5 mL)中, 室温下反应 1 小时。反应液真空旋转干燥除去溶剂, 冻干得到目标化合物(1R,5S,6r)-N-(2-(8-(异丁基硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-羧酰胺(化合物 10)(60 mg, 收率: 76.9%, 白色固体)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.40 (s, 1 H), 8.12 (d, 1 H), 7.22 (s, 1H), 6.64 (d, 1 H), 6.58 (t, 1 H), 2.95 (d, 2 H), 2.89 (d, 2 H), 2.72 (d, 2 H), 1.88 (m, 1 H), 1.64 (s, 6 H), 1.57 (m, 1 H), 1.50 (m, 2 H), 1.03 (d, 6 H).

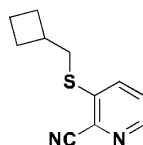
MS (ESI): $m/z=373.1$ $[M+H]^+$

实施例 11

(1R,5S,6r)-N-(2-(8-((环丁基甲基)硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-羧酰胺 (化合物 11)



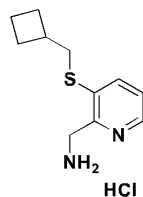
第一步: 3-((环丁基甲基)硫代)吡啶-2-甲腈(11A)



在如上所述制备 6B 后,向其反应液中加入环丁基溴甲烷 (1.31 g, 8.80 mmol)和碳酸钾(3.05 g, 22.0 mmol),室温下搅拌过夜。将反应液倒入水中,水相用乙酸乙酯萃取,合并的有机相经无水硫酸钠干燥,真空旋干得到 3-((环丁基甲基)硫基)吡啶-2-甲腈 11A(粗品)。粗产品经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=3/1)分离纯化得 3-((环丁基甲基)硫基)吡啶-2-甲腈 11A(840 mg, 收率: 56%, 黄色油状物)。

MS (ESI): $m/z=205.1$ $[M+H]^+$

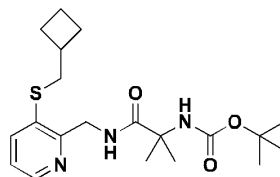
第二步: (3-((环丁基甲基)硫基)吡啶-2-基)甲胺盐酸盐(11B)



将 3-((环丁基甲基)硫基)吡啶-2-甲腈 11A(840 mg, 4.12 mmol)溶解在甲醇(20 mL)中,加入盐酸(1 mL),然后加入 10%钯/炭(催化剂量),室温氢气氛下反应三天(期间需更换新鲜钯/炭)。将反应液抽滤后得到(3-((环丁基甲基)硫基)吡啶-2-基)甲胺盐酸盐 11B(1.07 g, 粗品)。

MS (ESI): $m/z=209.1$ $[M+H]^+$

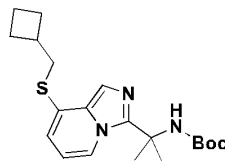
第三步: (1-(((3-((环丁基甲基)硫基)吡啶-2-基)甲基)氨基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(11C)



将2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基丙酸(1.05 g, 5.14 mmol)和 HATU(2.15 g, 5.65 mmol)溶解在 N,N-二甲基甲酰胺(30 mL)中, 室温下反应半小时, 然后加入(3-((环丁基甲基)硫基)吡啶-2-基)甲胺 11B(1.07 g, 5.14 mmol)和 DIEA(2.1 mL), 室温下搅拌过夜。将反应液倒入水中, 水相用乙酸乙酯萃取, 合并的有机相经饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥, 真空旋干得到粗品。将粗品(1-(((3-((环丁基甲基)硫基)吡啶-2-基)甲基)氨基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯 11C。粗品经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=3/1)分离纯化得到(1-(((3-((环丁基甲基)硫基)吡啶-2-基)甲基)氨基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯 11C(800 mg, 收率: 39.6%, 淡黄色油状物)。

MS (ESI): $m/z=394.2$ $[M+H]^+$

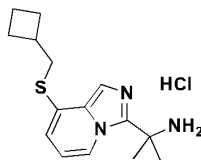
第四步: (2-(8-((环丁基甲基)硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(11D)



将(1-(((3-((环丁基甲基)硫基)吡啶-2-基)甲基)氨基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯 11C(800 mg, 2.04 mmol)溶解在二氯甲烷(20 mL)中, 加入伯吉斯试剂(971 mg, 4.07 mmol), 室温下搅拌过夜。将反应液倒入水中, 水相用二氯甲烷萃取, 合并的有机相经饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥, 真空旋干得到粗品。将粗品(2-(8-((环丁基甲基)硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯 11D。经柱硅胶层析(石油醚/乙酸乙酯=5/1)分离纯化得(2-(8-((环丁基甲基)硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯 11D(290 mg, 收率: 38%, 淡黄色油状物)。

MS (ESI): $m/z=376.2$ $[M+H]^+$

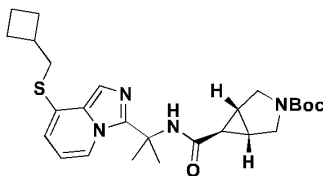
第五步: 2-(8-((环丁基甲基)硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-胺盐酸盐(11E)



将(2-(8-((环丁基甲基)硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯 11D(290 mg, 0.773 mmol)溶解在盐酸-甲醇溶液(10 mL)中, 室温下反应过夜。将反应液真空旋转干燥得到 2-(8-((环丁基甲基)硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-胺盐酸盐 11E(215 mg, 粗品), 直接用于下一步。

MS (ESI): $m/z=276.1$ $[M+H]^+$

第六步: (1R,5S,6r)-6-((2-(8-((环丁基甲基)硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)氨基甲酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-羧酸叔丁基酯(11F)



5

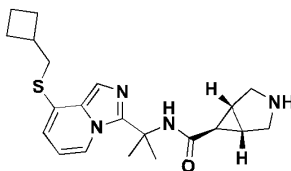
将(1R,5S,6r)-3-(叔丁氧羰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-羧酸 1F(213 mg, 0.938 mmol)和 HATU(357 mg, 0.938 mmol)溶解在 N,N-二甲基甲酰胺(10 mL)中, 室温下反应半小时。然后加入 2-(8-((环丁基甲基)硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-胺 11E(215 mg, 0.782 mmol)和 DIEA(0.5 mL), 室温下搅拌过夜。将反应液倒入水中, 水相用乙酸乙酯萃取, 合并的有机相经饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥, 真空旋干得到粗品(1R,5S,6r)-6-((2-(8-((环丁基甲基)硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)氨基甲酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-羧酸叔丁基酯 11F。粗品经硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇=15/1)分离纯化得到(1R,5S,6r)-6-((2-(8-((环丁基甲基)硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)氨基甲酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-羧酸叔丁基酯 11F(180 mg, 收率: 47.6%, 黄色油状物)。

10

MS (ESI): $m/z=485.1$ $[M+H]^+$

15

第七步: (1R,5S,6r)-N-(2-(8-((环丁基甲基)硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-羧酰胺(化合物 11)



将(1R,5S,6r)-6-((2-(8-((环丁基甲基)硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)氨基甲酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-羧酸叔丁基酯 11F(180 mg, 0.372 mmol)溶解在盐酸-甲醇溶液(10 mL)中, 室温下反应 3 小时。将反应液真空旋转干燥除去溶剂得到粗品。粗品经制备型 HPLC 纯化得到白色固体(化合物 11)(12 mg, 收率: 83.9%)。

20

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.60 (s, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 8.18 (d, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 6.69 (d, 1 H), 6.64 (t, 1 H), 3.19 (d, 2 H), 3.08 (d, 2 H), 2.98 (d, 2 H), 2.59 – 2.56 (m, 3 H), 2.13 (m, 2 H), 1.94 – 1.78 (m, 4 H), 1.70 (s, 6 H), 1.67 (m, 1 H).

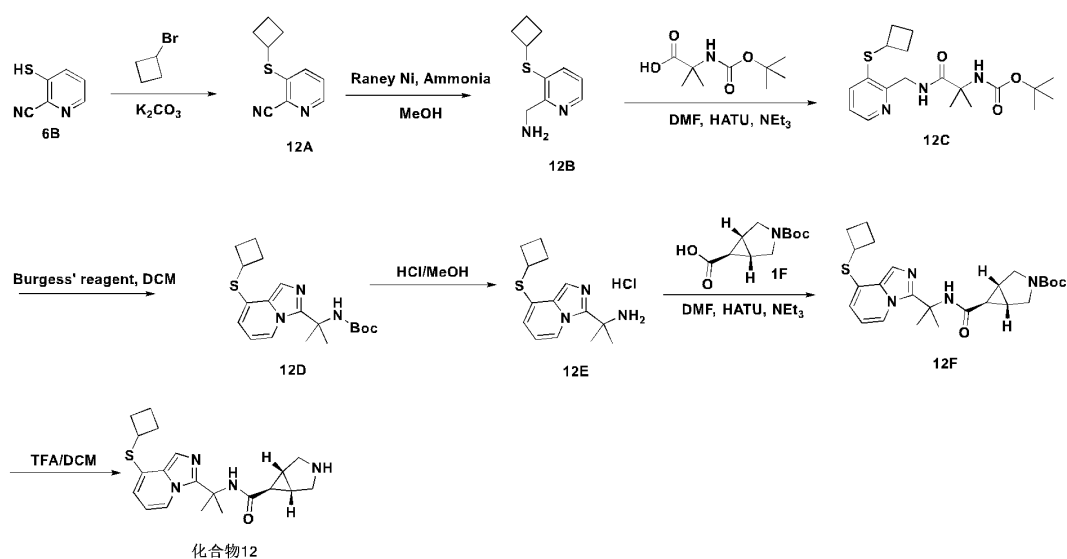
25

MS (ESI): $m/z=385.1$ $[M+H]^+$

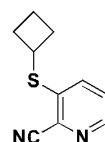
实施例 12

(1R,5S,6r)-N-(2-(8-((环丁基硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-羧酰胺(化合物 12)

30



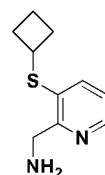
第一步：3-(环丁基硫基)吡啶-2-甲腈(12A)



在如上所述制备 6B 后，向其反应液中加入溴环丁烷(964 mg, 7.2 mmol)和碳酸钾(2.98 g, 21.6 mmol)，室温下搅拌过夜。将反应液倒入水中，水相用乙酸乙酯萃取，合并的有机相经无水硫酸钠干燥，真空旋干得到 3-(环丁基硫基)吡啶-2-甲腈 12A(粗品)(1.1 g，收率：80.3%，黄色油状物)。

MS (ESI): $m/z=191.0$ $[M+H]^+$

第二步：(3-(环丁基硫基)吡啶-2-基)甲胺(12B)



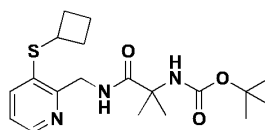
10

将 3-(环丁基硫基)吡啶-2-甲腈 12A(1.1 g, 5.7 mmol)溶解在甲醇(30 mL)中，然后加入雷尼镍(催化剂量)和氨水(3 mL)，在室温下反应 18 小时。将反应液抽滤后得到(3-(环丁基硫基)吡啶-2-基)甲胺 12B(粗品)(1.0 g，收率：89.3%，黄色油状物)。

MS (ESI): $m/z=195.1$ $[M+H]^+$

15

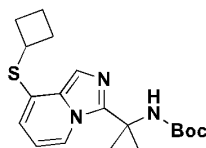
第三步：(1-(((3-(环丁基硫基)吡啶-2-基)甲基)氨基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁基酯(12C)



将(3-(环丁基硫基)吡啶-2-基)甲胺 12B(400 mg, 2.06 mmol)溶解在干燥 DMF(20 mL)中, 然后加入 HATU(1.175 g, 3.09 mmol), 室温下搅拌 0.5 小时。然后再加入 2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基丙酸(0.502 g, 2.47 mmol)和三乙胺(1.67 g, 16.5 mmol), 室温搅拌 2 小时。反应液加水淬灭, 有机相用乙酸乙酯萃取、无水硫酸钠干燥, 真空旋干得到油状物粗品。粗品经硅胶柱纯化(石油醚/乙酸乙酯=1/1)得到(1-(((3-(环丁基硫基)吡啶-2-基)甲基)氨基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯 12C(300 mg, 收率: 38.4%)。

MS (ESI): $m/z=380.1$ $[M+H]^+$

第四步: (2-(8-(环丁基硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(12D)



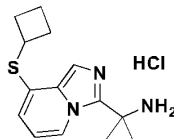
10

将(1-(((3-(环丁基硫基)吡啶-2-基)甲基)氨基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯 12C(300 mg, 0.792 mmol)溶解在干燥二氯甲烷(10 mL)中, 然后加入伯吉斯试剂(283.1 mg, 1.188 mmol), 室温搅拌过夜。反应液真空旋干得到粗品。粗品经硅胶柱纯化(石油醚/乙酸乙酯=3/1)得到(2-(8-(环丁基硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯 12D(100 mg, 收率: 35.1%)。

15

MS (ESI): $m/z=362.1$ $[M+H]^+$

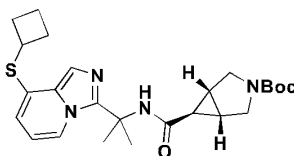
第五步: 2-(8-(环丁基硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-胺盐酸盐(12E)



将(2-(8-(环丁基硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯 12D (100 mg, 0.277 mmol)溶于 HCl 的甲醇溶液(10 mL)中, 在室温搅拌 2 小时。然后旋干溶剂得到粗品 2-(8-(环丁基硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-胺盐酸盐 12E(90 mg), 将其未经纯化直接投下一步。

MS (ESI): $m/z=262.1$ $[M+H]^+$

第六步: (1R,5S,6r)-6-((2-(8-(环丁基硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)氨基甲酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-羧酸叔丁酯(12F)

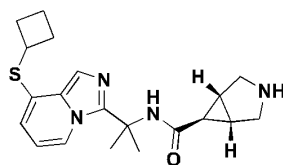


将 2-(8-(环丁基硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-胺 12E(90 mg, 0.344 mmol)溶解在干燥 DMF(5 mL)中, 然后加入 HATU(197 mg, 0.518 mmol), 室温下搅拌 0.5 小时。然后再加入(1R,5S,6r)-3-(叔丁氧

羧基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-羧酸 1F(95 mg, 0.416 mmol)和三乙胺(278 mg, 2.75 mmol), 在室温搅拌 2 小时。将反应液加水淬灭, 用乙酸乙酯萃取。有机相用无水硫酸钠干燥, 真空旋干得到油状物粗品。粗品经硅胶柱纯化(石油醚/乙酸乙酯=2/1)得到(1R,5S,6r)-6-((2-(8-(环丁基硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)氨基甲酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-羧酸叔丁基酯 12F(65 mg, 收率: 40.1%)。

5 MS (ESI): $m/z=471.1$ $[M+H]^+$

第七步: (1R,5S,6r)-N-(2-(8-(环丁基硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-羧酰胺(化合物 12)



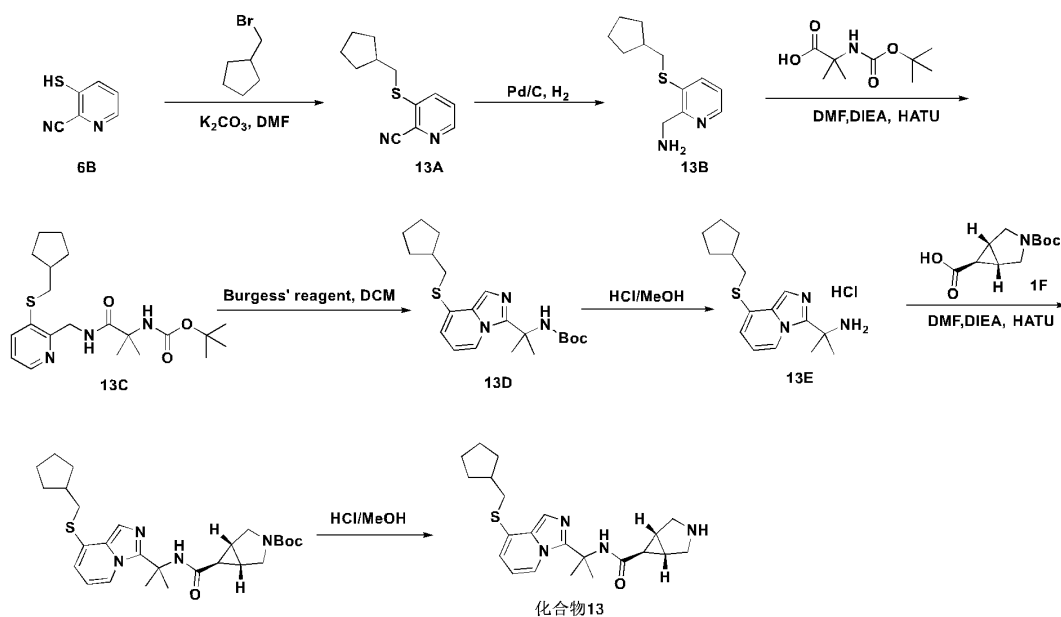
10 将(1R,5S,6r)-6-((2-(8-(环丁基硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)氨基甲酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-羧酸叔丁基酯 12F (65 mg, 0.138 mmol)溶于二氯甲烷 (2 mL) 中, 加入三氟乙酸(0.5 mL), 室温搅拌 3 小时。将反应液旋干除去溶剂得到粗品。粗品经制备型 HPLC 纯化得到(1R,5S,6r)-N-(2-(8-(环丁基硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-羧酰胺 (化合物 12)(11.7 mg, 收率: 22.9%)。

15 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.13 (d, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 6.60 (t, 1 H), 6.56 (d, 1 H), 4.12 – 4.05 (m, 1 H), 3.02 (d, 2 H), 2.85 (d, 2 H), 2.59 – 2.51 (m, 2 H), 2.13 – 2.01 (m, 4 H), 1.77 (s, 6 H), 1.70 (m, 2 H), 1.48 (t, 1 H).

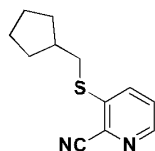
MS (ESI): $m/z=371.0$ $[M+H]^+$

20 实施例 13

(1R,5S,6r)-N-(2-(8-((环戊基甲基)硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-羧酰胺 (化合物 13)



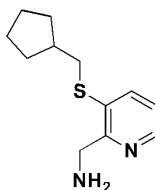
第一步：3-((环戊基甲基)硫基)吡啶-2-甲腈(13A)



在如上所述制备 6B 后，向其反应液中加入环戊基溴甲烷 (1 g, 6.13 mmol) 和碳酸钾 (2.5 g, 18.1 mmol)，室温下搅拌过夜。将反应液倒入水中，水相用乙酸乙酯萃取，合并的有机相经无水硫酸钠干燥，真空旋干得到 3-((环戊基甲基)硫基)吡啶-2-甲腈 13A (粗品)。粗产品经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=3/1) 分离纯化得 3-((环戊基甲基)硫基)吡啶-2-甲腈 13A (850 mg, 收率：56%，黄色油状物)。

MS (ESI): $m/z=219.1$ $[M+H]^+$

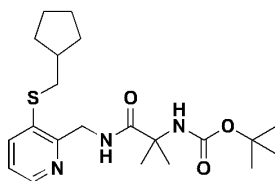
第二步：3-((环戊基甲基)硫基)吡啶-2-基)甲胺(13B)



将 3-((环戊基甲基)硫基)吡啶-2-甲腈 13A (850 mg, 5.5 mmol) 溶解在甲醇 (30 mL) 中，加入盐酸 (2 mL)，然后加入 10% 钯/炭 (催化剂量)，室温氢气气氛下反应三天 (期间需更换新鲜钯/炭)。将反应液抽滤后得到 3-((环戊基甲基)硫基)吡啶-2-基)甲胺 13B (800 mg, 粗品)。

MS (ESI): $m/z=223.1$ $[M+H]^+$

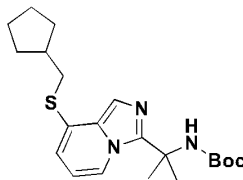
第三步：(1-(((3-((环戊基甲基)硫基)吡啶-2-基)氨基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基)甲酸叔丁酯(13C)



将2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基丙酸(900 mg, 3.96 mmol)和 HATU(1.5 g, 3.96 mmol)溶解在 N,N-二甲基甲酰胺(15 mL)中, 室温下反应半小时。然后加入(3-((环戊基甲基)硫基)吡啶-2-基)甲胺 13B(800 mg, 3.6 mmol)和 DIEA(1.4 g, 10.9 mmol), 室温下搅拌过夜。将反应液倒入水中, 水相用乙酸乙酯萃取, 合并的有机相经饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥, 真空旋干得到粗品 13C。将粗品经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=3/1)分离纯化得到(1-(((3-((环戊基甲基)硫基)吡啶-2-基)甲基)氨基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯 13C(500 mg, 收率: 34.2%, 淡黄色油状物)。

MS (ESI): $m/z=408.1$ $[M+H]^+$

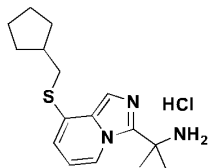
第四步: (2-(8-((环戊基甲基)硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(13D)



将(1-(((3-((环戊基甲基)硫基)吡啶-2-基)甲基)氨基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯 13C(500 mg, 1.22 mmol)溶解在二氯甲烷(10 mL)中, 加入 Burgess 试剂(732 mg, 3.07 mmol), 室温下搅拌过夜。将反应液倒入水中, 水相用二氯甲烷萃取, 合并的有机相经饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥, 真空旋干得到粗品 13D。将粗品经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=3/1)分离纯化得(2-(8-((环戊基甲基)硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯 13D(260 mg, 收率: 54%, 淡黄色油状物)。

MS (ESI): $m/z=390.1$ $[M+H]^+$

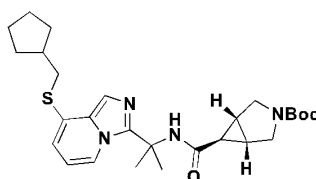
第五步: 2-(8-((环戊基甲基)硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-胺盐酸盐(13E)



将(2-(8-((环戊基甲基)硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯 13D(260 mg, 0.668 mmol)溶解在盐酸-甲醇溶液(10 mL)中, 室温下反应过夜。将反应液真空旋转干燥得到 2-(8-((环戊基甲基)硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-胺盐酸盐 13E(200 mg, 粗品), 直接用于下一步。

MS (ESI): $m/z=290.1$ $[M+H]^+$

第六步: (1R,5S,6r)-6-((2-(8-((环戊基甲基)硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)氨基甲酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-羧酸叔丁酯(13F)



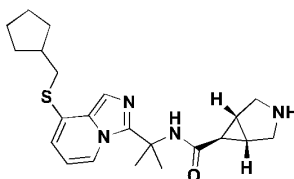
将(1R,5S,6r)-3-((叔丁氧羰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-羧酸 1F(173 mg, 0.761 mmol)和 HATU(289 mg, 0.761 mmol)溶解在 N,N-二甲基甲酰胺(10 mL)中, 室温下反应半小时, 然后加入 2-(8-((环戊基甲基)硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-胺 13E(200 mg, 0.692 mmol)和 DIEA(0.5 mL), 室温下搅拌过夜。

- 5 将反应液倒入水中, 水相用乙酸乙酯萃取, 合并的有机相经饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥、真空旋干得到粗品 13F。将粗品经硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇=15/1)分离纯化得到(1R,5S,6r)-6-((2-(8-((环戊基甲基)硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)氨基甲酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-羧酸叔丁基酯 13F(200 mg, 收率: 58%, 黄色油状物)。

MS (ESI): $m/z=499.1$ $[M+H]^+$

10

第七步: (1R,5S,6r)-N-(2-(8-((环戊基甲基)硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-羧酰胺(化合物 13)



- 15 将(1R,5S,6r)-6-((2-(8-((环戊基甲基)硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)氨基甲酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-羧酸叔丁基酯 13F(200 mg, 0.401 mmol)溶解在盐酸-甲醇溶液(10 mL)中, 室温下反应 3 小时。将反应液真空旋转干燥除去溶剂, 得到粗品(化合物 13)。粗品经制备型 HPLC 纯化得到白色固体(50 mg, 收率: 31.3%)。

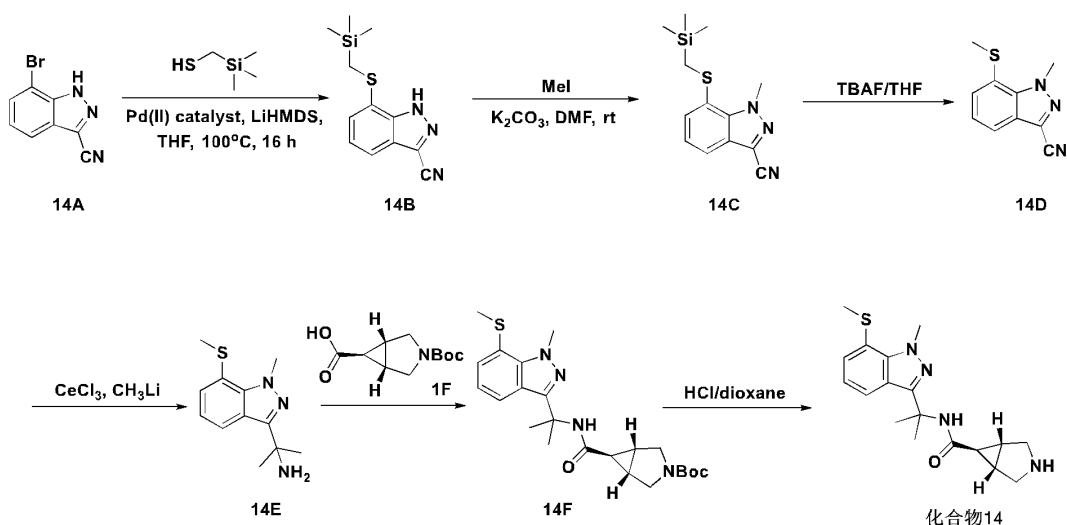
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.37 (s, 1 H), 8.12 (d, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 6.64 (d, 1 H), 6.58 (t, 1 H), 3.05 (d, 2 H), 2.87 (d, 2 H), 2.69 (d, 2 H), 2.17 – 2.09 (m, 1 H), 2.03 – 1.97 (m, 1 H), 1.84 – 1.78 (m, 2 H), 1.64 (s, 6 H), 1.56 (t, 1 H), 1.53 – 1.48 (m, 4 H), 1.35 – 1.28 (m, 3 H).

20

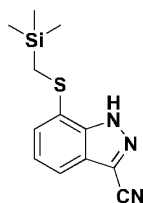
MS (ESI): $m/z=399.2$ $[M+H]^+$

实施例 14

- 25 (1R,5S,6r)-N-(2-(1-甲基-7-(甲硫基)-1H-吡啶-3-基)丙-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-羧酰胺 (化合物 14)



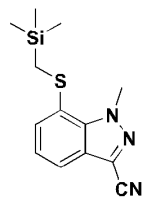
第一步：7-(((三甲基甲硅烷基)甲基)硫基)-1H-吲唑-3-甲腈(14B)



氮气保护下,在密封管中,将 7-溴-1H-吲唑-3-甲腈 14A (500 mg, 2.26 mmol)和金属钯催化剂(CAS No.: 2230788-58-4) (40 mg) 溶于 THF(15 mL)中,加入 1M/L LiHMDS/THF 溶液(9 mL, 9.05 mmol), 然后加入(三甲基甲硅烷基)甲硫醇(353 mg, 2.94 mmol), 在 100°C 反应过夜。反应完毕后,加水(500 mL)淬灭,然后用乙酸乙酯(30 mL x 3)萃取。有机相用 50 mL 饱和 NaCl 水溶液水洗一次并用无水硫酸钠干燥。抽滤,旋干有机相。将得到的残余物用硅胶柱纯化(石油醚/乙酸乙酯=1/1)得到淡黄色固体 7-(((三甲基甲硅烷基)甲基)硫基)-1H-吲唑-3-甲腈 14B(396 mg, 收率: 67.17%)。

MS (ESI): $m/z=262.1$ $[M+H]^+$

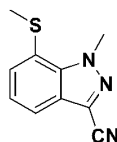
第二步：1-甲基-7-(((三甲基甲硅烷基)甲基)硫基)-1H-吲唑-3-甲腈(14C)



7-(((三甲基甲硅烷基)甲基)硫基)-1H-吲唑-3-甲腈 14B (1 g, 3.83 mmol)和 K_2CO_3 (1.58 g, 11.49 mmol)溶于 DMF(20 mL), 然后加入碘甲烷(0.95 g, 6.88 mmol), 反应 1 h。反应完毕后,加水(50 mL)淬灭,然后用乙酸乙酯(30 mL x 3)萃取,有机相用 50 mL 饱和 NaCl 水溶液洗一次并用无水硫酸钠干燥。旋干有机相,得到的残余物用硅胶柱纯化(石油醚/乙酸乙酯=2/1)得到灰白色固体,其为 1-甲基-7-(((三甲基甲硅烷基)甲基)硫基)-1H-吲唑-3-甲腈 14C(0.65 g, 收率: 61.7%)。

MS (ESI): $m/z=276.1$ $[M+H]^+$

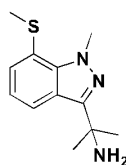
第三步: 1-甲基-7-(甲硫基)-1H-吡唑-3-甲腈(14D)



5 向 1-甲基-7-(((三甲基甲硅烷基)甲基)硫基)-1H-吡唑-3-甲腈 14C (0.65 g, 2.36 mmol) 中加入 1M/L 的 TBAF/THF 溶液(50 mL), 反应 2 h。反应结束后, 加水(100 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(50 mL $\times$ 3)萃取。有机相用 150 mL 饱和 NaCl 水溶液水洗一次并用无水硫酸钠干燥。抽滤并旋干有机相。将得到的残余物用硅胶柱纯化(石油醚/乙酸乙酯=1/1), 得到淡黄色固体 1-甲基-7-(甲硫基)-1H-吡唑-3-甲腈 14D(0.38 g, 收率 79.20%)。

10 MS (ESI): $m/z=204.1$ $[M+H]^+$

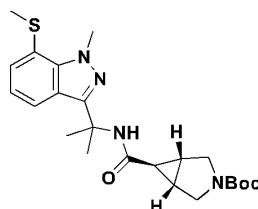
第四步: 2-(1-甲基-7-(甲硫基)-1H-吡唑-3-基)丙-2-胺(14E)



15 将三氯化铈(869 mg, 3.55 mmol)加入 DMF(30 mL)中, 搅拌 0.5 h, 然后降温至 -60°C , 接着在温度不超过 -40°C 的情况下, 加入 1.3M/L 的 MeLi/THF 溶液(2.73 mL, 3.55 mmol), 搅拌 0.5 h。然后加入 1-甲基-7-(甲硫基)-1H-吡唑-3-甲腈 14D (180 mg, 0.89 mmol), 慢慢升温至室温, 室温下反应 4 h。反应结束后, 向反应液中加入饱和 NaOH 水溶液(10 mL)淬灭, 然后再加水(50 mL)。过滤, 用乙酸乙酯(30 mL $\times$ 3)萃取。有机相用 100 mL 饱和 NaCl 水溶液洗一次并用无水硫酸钠干燥。过滤, 旋干有机相, 得到的残余物用硅胶柱纯化(石油醚/乙酸乙酯=2/1)得到白色固体 2-(1-甲基-7-(甲硫基)-1H-吡唑-3-基)丙-2-胺 14E(65 mg, 收率: 31.2%)。

20 MS (ESI): $m/z=236.1$ $[M+H]^+$

第五步: (1R,5S,6r)-6-((2-(1-甲基-7-(甲硫基)-1H-吡唑-3-基)丙-2-基)氨基甲酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-羧酸叔丁基酯(14F)



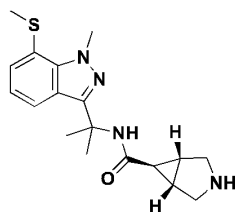
25

将(1R,5S,6r)-3-(叔丁氧羰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-羧酸 1F(75 mg, 0.33 mmol)和 HATU(126 mg, 0.33 mmol)溶于 DMF(4 mL)中, 然后加入 2-(1-甲基-7-(甲硫基)-1H-吡唑-3-基)丙-2-胺 14E(65 mg, 0.28

mmol)和 DIEA(107 mg, 0.99 mmol), 反应 1 h。反应完毕后, 加水(10 mL)淬灭, 然后用乙酸乙酯(5 mL ×3)萃取。有机相用 20 mL 饱和 NaCl 水溶液洗一次并用无水硫酸钠干燥。过滤, 旋干有机相, 得到的残余物用制备板纯化(石油醚: 乙酸乙酯=2: 1)得到粘稠状灰色粗品固体, 其为(1R,5S,6r)-6-((2-(1-甲基-7-(甲硫基)-1H-吡唑-3-基)丙-2-基)氨基甲酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-羧酸叔丁基酯 14F(110 mg, 收率: 88.5%)。

MS (ESI): $m/z=445.1$ $[M+H]^+$

第六步: (1R,5S,6r)-N-(2-(1-甲基-7-(甲硫基)-1H-吡唑-3-基)丙-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-羧酰胺(化合物 14)



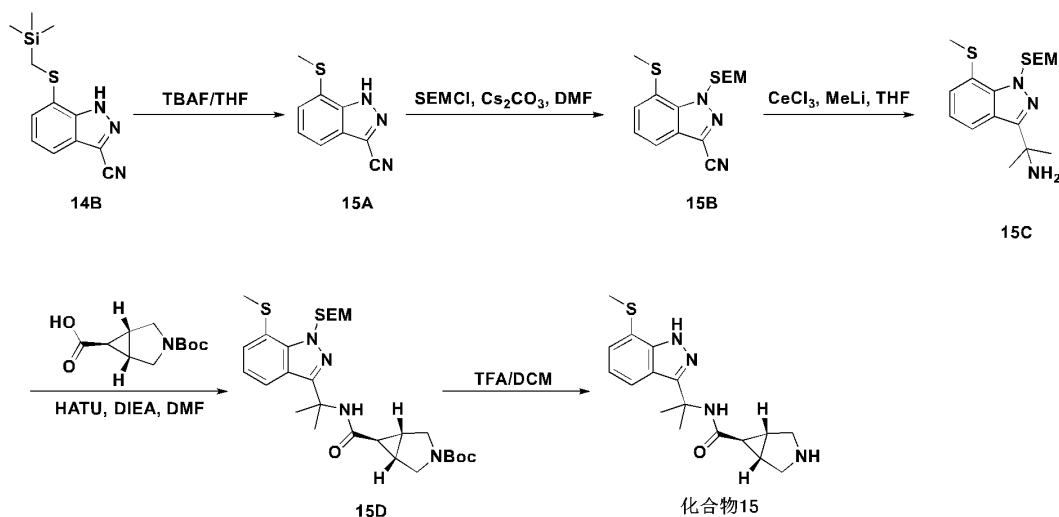
向粗品叔丁基(1R,5S,6r)-6-((2-(1-甲基-7-(甲硫基)-1H-吡唑-3-基)丙-2-基)氨基甲酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-羧酸正己烷 14F(110 mg)。加入 4 M/L HCl/二噁烷(3 mL)中搅拌 30 min。反应结束后, 真空旋干, 经 prep-HPLC 得到(1R,5S,6r)-N-(2-(1-甲基-7-(甲硫基)-1H-吡唑-3-基)丙-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-羧酰胺 (化合物 14)(24.7 mg, 收率: 78.6%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.33 (s, 1 H), 7.71 (d, 1 H), 7.23 (d, 1 H), 7.03 (t, 1 H), 4.29 (s, 3 H), 2.86 (d, 2 H), 2.68 (d, 2 H), 2.54 (s, 3 H), 1.63 (s, 6 H), 1.58 (t, 1 H), 1.45 (m, 2 H)。

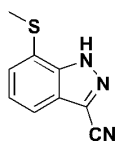
MS (ESI): $m/z=345.1$ $[M+H]^+$

实施例 15

(1R,5S,6r)-N-(2-(7-(甲硫基)-1H-吡唑-3-基)丙-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-羧酰胺 (化合物 15)



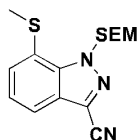
第一步: 7-(甲硫基)-1H-吡唑-3-甲腈(15A)



向 7-((三甲基甲硅烷基)甲基)硫基)-1H-吡唑-3-甲腈 14B (0.85 g, 2.36 mmol) 中加入 1M/L 的 TBAF/THF 溶液(10 mL), 反应 24 h。反应结束后, 加水(20 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(20 mL × 3)萃取。有机相用 50 mL 饱和 NaCl 水溶液水洗一次并用无水硫酸钠干燥。抽滤并旋干有机相, 得到的残余物
5 用硅胶柱纯化(石油醚/乙酸乙酯=1/1)得到白色的 7-(甲硫基)-1H-吡唑-3-甲腈 15A(0.51 g, 收率: 82.8%)。

MS (ESI): m/z =190.1 $[M+H]^+$

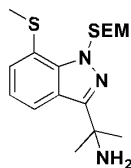
第二步: 7-(甲硫基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-甲腈(15B)



将 7-(甲硫基)-1H-吡唑-3-甲腈 15A (490 mg, 2.59 mmol) 和 Cs_2CO_3 (2.54 g, 7.78 mmol) 加入 DMF(10 mL) 中, 搅拌 0.5 h。然后加入 2-(三甲基硅烷基)乙氧甲基氯化物(649 mg, 3.89 mmol), 反应 1 h。反应完
10 毕后, 加水(50 mL)淬灭, 然后用乙酸乙酯(20 mL × 3)萃取, 有机相用 50 mL 饱和 NaCl 水溶液水洗一次并用无水硫酸钠干燥。抽滤并旋干有机相, 得到的残余物用硅胶柱纯化(石油醚/乙酸乙酯=5/1)得到
15 灰白色固体 7-(甲硫基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-甲腈 15B(750 mg, 收率: 90.7%)。

MS (ESI): m/z =320.1 $[M+H]^+$

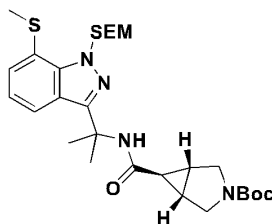
第三步: 2-(7-(甲硫基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)丙-2-胺(15C)



将三氯化铈 (2.30 g, 9.40 mmol) 溶于 DMF(40 mL), 搅拌 0.5 h 后降温至 -60°C , 然后在温度不超过 -40°C 的情况下, 加入 1.3M/L 的 MeLi/THF 溶液(7.23 mL, 9.40 mmol), 搅拌 0.5 h。然后加入 7-(甲硫
20 基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-甲腈 15B (750 mg, 2.35 mmol), 慢慢升温至室温, 室温下反应 4 h。反应结束后, 加入饱和 NaOH 水溶液(20 mL)淬灭, 然后再加水(50 mL)。过滤, 用乙
25 酸乙酯(20 mL × 3)萃取。有机相用 50 mL 饱和 NaCl 水溶液水洗一次并用无水硫酸钠干燥。抽滤并旋干有机相, 得到的残余物用硅胶柱纯化(石油醚/乙酸乙酯=2/1)得到白色固体 2-(7-(甲硫基)-1-((2-(三
基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)丙-2-胺 15C(260 mg, 收率: 31.5%)。

MS (ESI): m/z =352.1 $[M+H]^+$

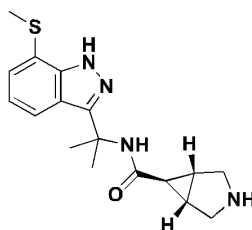
第四步：(1R,5S,6r)-6-((2-(7-(甲硫基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)丙-2-基)氨基甲酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-羧酸叔丁基酯(15D)



将(1R,5S,6r)-3-(叔丁氧羰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-羧酸(201 mg, 0.89 mmol)和 HATU(338 mg, 0.89 mmol)溶于 DMF(10 mL)中, 然后加入 2-(7-(甲硫基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)丙-2-胺 15C(260 mg, 0.74 mmol)和 DIEA(287 mg, 2.22 mmol), 反应 1 h。反应完毕后, 加水(20 mL)淬灭, 然后用乙酸乙酯(15 mL × 3)萃取。有机相用 40 mL 饱和 NaCl 水溶液水洗一次并用无水硫酸钠干燥。抽滤并旋干有机相, 得到的残余物用制备板纯化(石油醚: 乙酸乙酯=2: 1)。得到粘稠状灰色半固体粗品, 其为(1R,5S,6r)-6-((2-(7-(甲硫基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)丙-2-基)氨基甲酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-羧酸叔丁基酯 15D(200 mg, 收率: 48.2%)。

MS (ESI): $m/z=561.1$ $[M+H]^+$

第五步：(1R,5S,6r)-N-(2-(7-(甲硫基)-1H-吡唑-3-基)丙-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-羧酰胺(化合物 15)



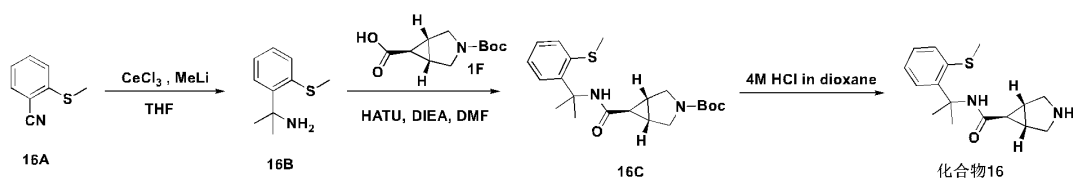
向粗品(1R,5S,6r)-6-((2-(7-(甲硫基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)丙-2-基)氨基甲酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-羧酸叔丁基酯 15D(200 mg)中加入 TFA: DCM=1: 3 溶液(10 mL)并搅拌 30 min。反应结束后, 真空旋干, 经 Pre-HPLC 纯化得到(1R,5S,6r)-N-(2-(7-(甲硫基)-1H-吡唑-3-基)丙-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-羧酰胺 (化合物 15)。(20 mg, 收率: 17%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.74 (s, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 7.70 (d, 1H), 7.22 (d, 1 H), 7.02 (d, 1 H), 2.86 (d, 2 H), 2.68 (d, 2 H), 2.54 (s, 3 H), 1.66 (s, 6 H), 1.59 (t, 1 H), 1.46 (m, 2 H).

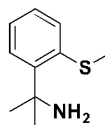
MS (ESI): $m/z=331.1$ $[M+H]^+$

实施例 16

(1R,5S,6r)-N-(2-(2-(甲硫基)苯基)丙-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-羧酰胺 (化合物 16)



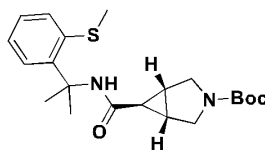
第一步: 2-(2-(甲硫基)苯基)丙-2-胺(16B)



氮气保护下, 将三氯化铈 (1.45 g, 5.90 mmol) 加入 THF(10 mL)中, 搅拌并降温至 -60°C , 然后在温度不超过 -40° 的情况下缓慢加入甲基锂(4.54 mL, 1.3 mmol/mL), 加完后搅拌 0.5 h。然后将 2-(甲硫基)苄腈 16A (220 mg, 1.48 mmol)溶于 THF(2 mL)中, 然后缓慢加入反应液中, 加完后继续搅拌 4 h。反应完毕后, 加氢氧化钠饱和水溶液(10 mL)淬灭, 然后抽滤。滤饼用乙酸乙酯(5 mL)洗涤。然后向滤液中加水(20 mL)并用乙酸乙酯(20 mL $\times$ 3)萃取。合并的有机相用 50 mL 饱和氯化钠水溶液洗一次并用无水硫酸钠干燥。旋干有机相得到灰色固体 2-(2-(甲硫基)苯基)丙-2-胺 16B(300 mg)。

MS (ESI): $m/z=182.1$ $[M+H]^+$

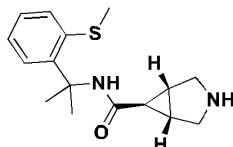
第二步: (1R,5S,6r)-6-((2-(2-(甲硫基)苯基)丙-2-基)氨基甲酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-羧酸叔丁酯(16C)



将(1R,5S,6r)-3-(叔丁氧羰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-羧酸 1F(180 mg, 0.80 mmol)和 HATU (302 mg, 0.80 mmol)溶于 DMF(5 mL)中, 然后加入 2-(2-(甲硫基)苯基)丙-2-胺 16B(120 mg, 0.66 mmol)和 DIEA(256 mg, 1.99 mmol), 反应 1 h。反应完毕后, 加水(10 mL)淬灭, 然后用乙酸乙酯(5 mL $\times$ 3)萃取。合并的有机相用 20 mL 饱和氯化钠水溶液洗一次并用无水硫酸钠干燥。过滤, 旋干有机相, 得到的残余物用制备板纯化(石油醚: 乙酸乙酯=2: 1)得到淡黄色固体, 其为(1R,5S,6r)-6-((2-(2-(甲硫基)苯基)丙-2-基)氨基甲酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-羧酸叔丁酯 16C(60 mg, 收率: 23.3%)。

MS (ESI): $m/z=391.1$ $[M+H]^+$

第三步: (1R,5S,6r)-N-(2-(2-(甲硫基)苯基)丙-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-羧酰胺(化合物 16)



向(1R,5S,6r)-6-((2-(2-(甲硫基)苯基)丙-2-基)氨基甲酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-羧酸叔丁酯 16C(60 mg, 0.153 mmol)中加入 4 M/L HCl/二噁烷(5 mL), 搅拌 30 min。反应结束后, 真空旋干, 经

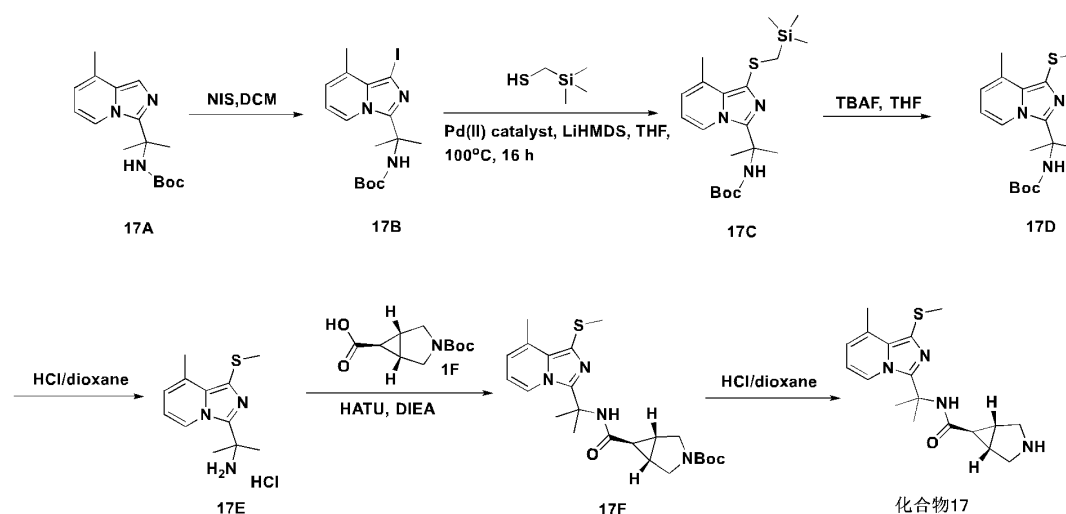
prep-HPLC 纯化得到(1R,5S,6r)-N-(2-(2-(甲硫基)苯基)丙-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-羧酰胺(化合物 16)(30 mg, 收率: 67.2%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.97 (s, 1 H), 7.25 (d, 1 H), 7.20 (d, 1 H), 7.16 (t, 1 H), 7.06 (t, 1 H), 2.86 (d, 2 H), 2.70 (d, 2 H), 2.40 (s, 3 H), 1.62 (s, 6 H), 1.56 – 1.53 (m, 3 H).

5 MS (ESI): m/z =290.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$

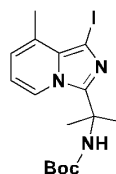
实施例 17

(1R,5S,6r)-N-(2-(8-甲基-1-(甲硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-羧酰胺 (化合物 17)



10

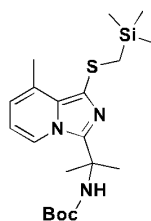
第一步: (2-(1-碘-8-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(17B)



将(2-(8-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯 17A(2.0 g, 6.9 mmol)和 NIS(2.4 g, 10.7 mmol)溶解在二氯甲烷(20 mL)中, 室温搅拌 2 h。LCMS 监测显示反应完全。将反应液倒入水中, 水相用乙酸乙酯萃取, 合并的有机相经无水硫酸钠干燥。真空旋干, 将样品通过柱色谱法纯化(石油醚/乙酸乙酯=2/1), 最后得到(2-(1-碘-8-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯 17B(1.6 g, 收率: 55.8%, 绿色固体)。

MS (ESI): m/z =416.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

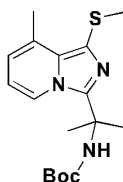
20 第二步: (2-(8-甲基-1-((三甲基甲硅烷基)甲基)硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (17C)



取(2-(1-碘-8-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯 17B(1.23 g, 3.0 mmol)、三甲基硅基甲硫醇(428 mg, 3.6 mmol)和 金属钨催化剂 (CAS: 2230788-58-4) (61 mg, 0.07 mmol)溶解于 THF 中, 再将 LiHMDS(1.0 M 于 THF 中, 7.2 mL)逐滴滴加在微波管中。排除空气, 密封于微波管中, 反应温度为 100°C, 反应时间 16 h。然后用甲醇淬灭反应液, 真空旋干有机相。将样品通过柱色谱法纯化 (石油醚/乙酸乙酯=2/1), 最后得到(2-(8-甲基-1-(((三甲基甲硅烷基)甲基)硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁基酯 17C(380 mg, 收率: 31.5%, 白色固体)。

MS (ESI): $m/z=408.0$ $[M+H]^+$

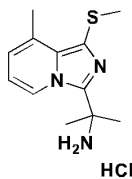
第三步: (2-(8-甲基-1-(甲硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(17D)



将(2-(8-甲基-1-(((三甲基甲硅烷基)甲基)硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁基酯 17C(380 mg, 0.93 mmol)溶解在 TBAF 的四氢呋喃溶液(20 mL), 加热到 50°C, 反应过夜。反应液真空旋干后通过柱色谱法纯化 (石油醚/乙酸乙酯=2/1), 得到(2-(8-甲基-1-(甲硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁基酯 17D(153 mg, 收率: 48.8%, 白色固体)。

MS (ESI): $m/z=336.0$ $[M+H]^+$

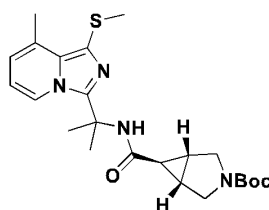
第四步: 2-(8-甲基-1-(甲硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-胺盐酸盐(17E)



将(2-(8-甲基-1-(甲硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯 17D(153 mg, 0.65 mmol)溶于 HCl/二噁烷(5 mL)中, 室温下反应 1h。然后将反应液真空旋转干燥得到粗品, 其为 2-(8-甲基-1-(甲硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-胺盐酸盐 17E(110 mg, 粗品, 白色固体)。

MS (ESI): $m/z=236.1$ $[M+H]^+$

第五步: (1R,5S,6r)-6-((2-(8-甲基-1-(甲硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)氨基甲酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-羧酸叔丁基酯(17F)

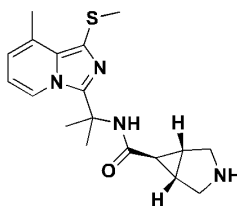


将(1R,5S,6r)-3-(叔丁氧羰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-羧酸 1F(127 mg, 0.56 mmol)和 HATU(213 mg, 0.56 mmol)溶于 DMF(6 ml), 搅拌 30 min。将如上所述得到的粗品 2-(8-甲基-1-(甲硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-胺 17E(110 mg, 0.46 mmol), DIEA (181 mg, 1.4 mmol) 加入到反应液中搅拌 2 小时。

5 然后用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥并真空除去溶剂。通过柱色谱法纯化(石油醚/乙酸乙酯=2/1) 得到(1R,5S,6r)-6-((2-(8-甲基-1-(甲硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)氨基甲酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-羧酸叔丁基酯 17F(120 mg, 收率: 57.8%, 白色固体)。

MS (ESI): $m/z=445.1$ $[M+H]^+$

10 第六步: (1R,5S,6r)-N-(2-(8-甲基-1-(甲硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)-3-氮杂双环[3,1,0]己烷-6-羧酰胺(化合物 17)



将(1R,5S,6r)-6-((2-(8-甲基-1-(甲硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)氨基甲酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-羧酸叔丁基酯 17F(120 mg, 0.27 mmol)溶于 HCl/二噁烷(6 mL)中, 室温下反应 1 h。然后

15 将反应液真空旋干, 粗品经制备型 HPLC 纯化后得到(1R,5S,6r)-N-(2-(8-甲基-1-(甲硫基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙-2-基)-3-氮杂双环[3,1,0]己烷-6-羧酰胺 (化合物 17) (58 mg, 收率: 62.4%, 白色固体)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.39 (s, 1 H), 8.11 (d, 1 H), 6.55 – 6.48 (m, 2 H), 2.91 (m, 2 H), 2.75 – 2.67 (m, 2 H), 2.61 (s, 3 H), 2.39 (s, 3 H), 1.63 (s, 6 H), 1.56 - 1.51 (m, 3 H).

MS (ESI): $m/z=345.0$ $[M+H]^+$

20

测试例:

测试例 1、人类生长抑制素 IV 型受体 SSTR4 激动剂活性测定

试验目的: 利用基于细胞的人 SSTR4 cAMP 测定法测定待测化合物对 SSTR4 受体的激动作用。

细胞培养及试剂配制: 细胞株: Flp-In-CHO-SSTR4 稳转株(stable pool); 完全培养基: Ham's F-12K

25 + 10% FBS + 1x 青霉素-链霉素 (PS) + 600 $\mu\text{g/ml}$ 潮霉素 B; 细胞接种培养基: Ham's F-12K + 10% FBS; 实验缓冲液: 1X HBSS + 20mM HEPES + 0.1%BSA + 500uM IBMX。

试验操作:

(1) Flp-In-CHO-SSTR4 稳转株细胞培养于完全培养基, 于 37°C, 5% CO_2 至 70%~90%融合度。

(2) TrypLE 消化处理后将细胞重悬于接种培养基中, 接种于 384 孔细胞培养板(384PE 培养板),

每孔接种 7,000 个细胞, 于 37°C, 5% CO₂ 培养过夜。

(3) 配制阳性对照化合物和待测化合物工作液(8X)。

(4) 取出细胞培养板, 室温 200g 倒置离心 5s 除去培养基, 然后迅速加入 15μl 实验缓冲液至各实验孔中, 室温 200g 离心 5s。

5 (5) 加入 2.5μl 步骤 3 中稀释好的 8X 化合物工作液至相应试验孔中, 室温 200g 离心 5s, 于 37°C 孵育 10min。

(6) 配制 4μM Forskolin 工作液(8X)。

(7) 取出细胞板平衡至室温, 然后加入 2.5μl 步骤 6 中配制好的 8 X Forskolin 工作液至相应试验孔中, 200g, RT, 5s, 于 37°C, 静置 30min。

10 (8) 冻融 Eu-cAMP 示踪剂和 Uliaght-抗 cAMP, 用检测缓冲液将 Eu-cAMP 示踪剂稀释 50 倍, 以及将 Uliaght-抗 cAMP 稀释 150 倍。

(9) 加入 10μl Eu-cAMP 示踪剂至所有实验孔中, 然后加入 10μl 检测缓冲液至 NC 孔中, 加入 10μl Uliaght-抗 cAMP 至其余实验孔中。

(10) 将反应板于室温 200g 离心 30s, 25°C 静置 1h 后, 利用 Envision 收集数据。

15 数据分析

Z' 因子 = $1 - 3 * (SD_{Max} + SD_{Min}) / (\text{平均 Max} - \text{平均 Min})$

$CV_{Max} = (SD_{Max} / \text{平均 Max}) * 100\%$

$CV_{Min} = (SD_{Min} / \text{平均 Min}) * 100\%$

S/B = 信号/背景

20 媒剂对照(Min): 测定缓冲液

阳性对照(Max): 1,000nM Somatostatin 14

利用 GraphPad 非线性拟合公式计算化合物 EC₅₀:

$Y = \text{底部} + (\text{顶部} - \text{底部}) / (1 + 10^{-(\text{LogEC}_{50} - X) * \text{HillSlope}})$

X: 化合物浓度 log 值; Y: HTRF 比例

25

表 1、人类生长抑制素 IV 型受体 SSTR4 激动剂活性测定结果

化合物编号	SSTR4, EC ₅₀ (nM)
阳性对照化合物	0.51
化合物 1	0.15
化合物 2	6.77
化合物 3	10.54
化合物 4	36.73
化合物 5-P1	1.25
化合物 5-P2	0.41
化合物 6	0.73

化合物 7	3.29
化合物 8	0.50
化合物 9	3.42
化合物 10	7.89
化合物 11	2.47
化合物 12	1.83
化合物 13	7.58
化合物 14	0.057
化合物 15	0.046
化合物 16	1.25
化合物 17	0.068

结论：本发明化合物具有明显的人类生长抑制剂素 IV 型受体 SSTR4 激动活性。

测试例 2、肝微粒体代谢稳定性

在 37°C 下分别用汇集的人类肝微粒体和雄性大鼠肝微粒体分析测试化合物的代谢降解。

5 最终的培育反应体系溶液中含有磷酸缓冲液(pH 7.4)、阳性对照化合物(右美沙芬)或测试化合物 (200 μM, 1.5 μL)和肝微粒体(0.5 mg/mL, 238.5 μL)。在 37°C预培育 5 分钟后，添加 NADPH (5mM, 60 μL)开始反应。在固定时间点(0, 5, 15, 30, 60 min)取样固定体积的反应混合物(30 μL)至溶液中以淬灭反应。在离心(4000 rpm, 15 min)后，取上清液(100 μL)与蒸馏水(100 μL)混合，然后进行 LC-MS/MS 分析以测试化合物的量。通过一级反应动力学方程($C_t = C_0 \times e^{-k_{\text{cat}}t}$, $T_{1/2} = \ln 2/k_e$)计算出半衰期。

10 表 2、人类肝微粒体和雄性大鼠肝微粒体分析测试结果

化合物编号	人类	大鼠
	$T_{1/2}$ (min)	$T_{1/2}$ (min)
化合物 1	>186.4	>186.4
化合物 14	>186.4	>186.4
化合物 15	>186.4	>186.4
化合物 17	>186.4	>186.4

结论：本发明化合物在肝微粒体中有较好的代谢稳定性。

测试例 3、药代动力学评价

15 以大鼠为受试动物，应用 LC/MS/MS 法测定了大鼠口服和静脉注射给予化合物 1a 和化合物 14 后不同时刻血浆中的药物浓度。研究本发明化合物在大鼠体内的药代动力学行为，评价其药理学特征。

试验药品：

化合物 1a 和化合物 14。

试验动物：

每个化合物使用 6 只健康成年 SD(Sprague-Dawley)大鼠，雄性，分成口服和静脉给药组，每组 3 只，购自上海西普尔-必凯实验动物有限公司，动物生产许可证号：SCXK(沪)2008-0016。

药物配制：

称取一定量药物溶于 5%二甲基乙酰胺(DMA)+5%聚乙二醇-15 羟基硬脂酸酯(solutol)+90%盐溶液配置成 0.2 mg/mL 溶液。

给药：

SD 大鼠禁食过夜后口服和静脉注射给药，口服给药剂量均为 10.0 mg/kg，静脉注射给药剂量均为 1.0 mg/kg。

试验操作：

向大鼠口服和静脉注射给药化合物 1a 和化合物 14。于给药后 0.083, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8 和 24 小时由颌下静脉或其他合适血管采血 0.2 mL，置于 K2-EDTA 试管中，然后储存于冰上。在一小时内，于 2-8℃温度下、6800g 离心 6 分钟分离血浆，于 -80℃保存，进行 LC/MS/MS 分析，大鼠在给药后 4 小时进食。

表 3、大鼠药代动力学参数

化合物编号	药代动力学参数					
	血药浓度	曲线面积	半衰期	滞留时间	清除率	表观分布容积
	C _{max} (ng/mL)	AUC _(0-t) (h*ng/mL)	T _{1/2} (h)	MRT _(0-t) (h)	CL (mL/min/kg)	V _z (mL/kg)
化合物 1a	368.96±82.98	1246.88±431.50	2.58±1.07	2.92±0.39	53.02±1.76	5122.23±1138.86
化合物 14	875.49±114.52	2890.26±78.06	2.58±0.50	2.51±0.17	48.66±5.01	7091.73±1083.29

结论：本发明化合物的药代吸收良好。

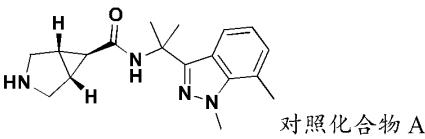
测试例 4、药效评价-1

实验设计

每只雄性 SD 大鼠（周龄 7-8 周）左后爪足底中心注射 50 微升 CFA，造模 24 小时后进行 PWT 基础值测试，随机分组后给药。

试验药物

化合物 1a、化合物 14、吡啶美辛和如下结构的对照化合物 A（对照化合物 A 的合成方法参照专利 WO2014184275）



动物分组

每组 8 只动物，称量动物体重后，按表 4 进行给药。

表 4 试验分组以及给药剂量表

分组	模型	给药组别	溶剂	剂量(mg/kg)	给药方式	测试时间点
1	CFA	煤剂	吐 温 80+0.5%MC (v:v=1:99)	NA	I.P.	1,3 h
2	CFA	吲哚美辛	吐 温 80+0.5%MC (v:v=1:99)	30	P.O.	1,3 h
3	CFA	化合物 1a	吐 温 80+0.5%MC (v:v=1:99)	10	I.P.	1,3 h
4	CFA	对照化合物 A	吐 温 80+0.5%MC (v:v=1:99)	10	I.P.	1,3 h
5	CFA	化合物 14	吐 温 80+0.5%MC (v:v=1:99)	10	I.P.	1,3 h

注：I.P.为腹腔注射给药，P.O.为口服给药。

5 化合物药效测试：

所有组别的动物，单次给药 1 h 和 3 h 后，使用 Von Frey 测试动物的缩脚阈值（PWT）；

实验结果

如图 1 所示，大鼠注射 CFA 24 小时后，PWT 降至 3.6 g 左右，明显低于正常大鼠 PWT，提示机械痛觉超敏模型造模成功。阳性对照化合物吲哚美辛给药 3 小时后可显著抑制 CFA 诱导的大鼠机械痛觉超敏。对照化合物 A、化合物 1a 和化合物 14 给药后均可抑制 CFA 诱导的大鼠机械痛觉超敏。更进一步，化合物 1a 在给药后 1 小时、给药后 3 小时，以及化合物 14 在给药后 3 小时的药效显著优于对照化合物 A。

表 5 化合物在大鼠 CFA 疼痛模型中的单剂量药效学研究测试结果

组别	机械痛觉超敏测试(PWT (g)，平均值)		
	基线	1 小时	3 小时
溶剂对照组	3.559	3.893	3.545 #
吲哚美辛组	3.554	4.448	10.360 **** #####
对照化合物 A 组	3.765	3.813	6.237 *
化合物 1a 组	3.554	6.484 * #	8.371 ****
化合物 14 组	3.566	4.628	8.886 **** #

注：* $p<0.05$ ，**** $p<0.0001$ 与溶剂对照组相比较，使用 Two-way ANOVA 统计；# $p<0.05$ ，##### $p<0.0001$ 与对照化合物 A 组相比较，使用 Two-way ANOVA 统计。

测试例 5、药效评价-2

化合物 1a 和化合物 14 在大鼠 CFA 模型中的多剂量口服(P.O.)给药药效学研究

1、摘要

采用机械痛觉超敏法评估化合物 1a 和化合物 14 在大鼠 CFA 疼痛模型中的药效。

2、试验方案

2.1 试验药物

吲哚美辛、化合物 1a 和化合物 14

2.2 实验动物

SD 大鼠，72 只，雄性，平均分成 9 组，购自北京维通利华实验动物技术有限公司

2.3 试验方法

实验动物适应性饲养 3~7 天后挑选其中 8 只为正常对照组，其它动物在左后爪足底中心注射 50 μ L CFA 进行造模。注射造模 24 小时后，动物进行缩脚阈值(PWT)基础值测试，并根据基础值进行分组，分别为溶剂对照组、吲哚美辛组、化合物 1a，10mpk 组、化合物 1a，30mpk 组、化合物 1a，100mpk 组、化合物 14，3mpk 组、化合物 14，10mpk 组和化合物 14，30mpk 组，每组 8 只动物。随后，称量动物体重，按表 6 进行口服给药。所有动物在给药 1、2 和 4 小时后，使用 Von Frey 测试动物的缩脚阈值(PWT)以进一步评价本发明化合物的药效。

表 6 试验分组以及给药剂量表

组号	分组	动物数量 (只)	给药剂量 (mg/kg)	给药方式 (5 mL/kg)	测试时间点
1	正常对照组	8	-	-	1 h、2 h、4 h
2	溶剂对照组	8	-	口服	1 h、2 h、4 h
3	吲哚美辛组	8	30	口服	1 h、2 h、4 h
4	化合物 1a-10mpk 组	8	10	口服	1 h、2 h、4 h
5	化合物 1a-30mpk 组	8	30	口服	1 h、2 h、4 h
6	化合物 1a-100mpk 组	8	100	口服	1 h、2 h、4 h
7	化合物 14-3mpk 组	8	3	口服	1 h、2 h、4 h
8	化合物 14-10mpk 组	8	10	口服	1 h、2 h、4 h
9	化合物 14-30mpk 组	8	30	口服	1 h、2 h、4 h

2.4 结果：

如图 2 所示，大鼠注射 CFA 24 小时后，与正常对照组相比，PWT 显著下调，表明机械痛觉超敏模型造模成功。阳性对照化合物吲哚美辛在给药 2 和 4 小时后显著抑制 CFA 诱导的大鼠机械痛觉超敏。化合物 1a 在给药 2 和 4 小时后可剂量依赖性抑制 CFA 诱导的大鼠机械痛觉超敏，起效剂量为 10 mg/kg，且 30 mpk 和 100 mpk 组在给药 4 小时后的药效显著优于阳性对照化合物吲哚美辛。化合物 14 在给药 4 小时后可剂量依赖性抑制 CFA 诱导的大鼠机械痛觉超敏，起效剂量为 10 mg/kg。

表 7 化合物 1a 和 14 在大鼠 CFA 疼痛模型中的多剂量药效学研究测试结果

组别	缩脚阈值(PWT(g))(平均值)			
	0 小时	1 小时	2 小时	4 小时
正常对照组	12.124****####	13.440****####	14.331****####	13.808****####
溶剂对照组	2.969	3.436	4.072##	3.545##
吲哚美辛组	3.012	4.461	7.486**	6.813**
化合物 1a-10mpk 组	3.016	4.020	6.722*	8.438****
化合物 1a-30mpk 组	3.118	4.173	7.637**	10.958****####
化合物 1a-100mpk 组	3.118	3.855	9.549****	9.687****#
化合物 14-3mpk 组	3.118	3.535	5.369	5.335
化合物 14-10mpk 组	3.118	4.155	5.789	7.308**
化合物 14-30mpk 组	3.079	4.051	5.683	8.213****

注：*p<0.05, **p<0.01, ****p<0.0001 与溶剂对照组比较，使用双因素 ANOVA 统计；#p<0.05, ##p<0.01, ###p<0.001, ####p<0.0001 与吲哚美辛组比较，使用双因素 ANOVA 统计。

测试例 6、选择性测试

5 1、摘要

采用放射性配体结合试验评估化合物对人 SSTR4 的选择性活性。

2、试验操作

25℃下，梯度稀释的不同浓度的化合物与放射性配体 [¹²⁵I]Somatostatin-14 共同在分别表达了人 SSTR1、2、3、4、5 的 CHO-K1 细胞膜匀浆中孵育 2 小时。随后对细胞膜进行过滤与冲洗，用适合的仪器测量蛋白质结合放射性。使用 Cheng-Prusoff 公式计算得到相对应靶点的 Ki 值。

3、试验结果

不同化合物对 SSTR1-5 的结合选择性见表 1。结果可知，化合物 1a 的 SSTR4 选择性最优，优于对照化合物 A。

表 8 化合物的体外人 SSTR 选择性

靶点	结合 Ki (nM)			
	化合物 1a	对照化合物 A	化合物 14	Somatostatin-14
SSTR1	>8276	1804	799	0.26
SSTR2	>5313	>5313	>5313	0.01
SSTR3	>3421	>3421	>3421	0.06
SSTR4	5.52	1.41	0.91	0.51
SSTR5	>5652	>5652	>5652	0.36
SSTR4/SSTR1	>1500	1276.8	879.5	0.5

以上所述实施例的各技术特征可以进行任意的组合，为使描述简洁，未对上述实施例中的各个技

术特征所有可能的组合都进行描述，然而，只要这些技术特征的组合不存在矛盾，都应当认为是本说明书记载的范围。

以上所述实施例仅表达了本发明的几种实施方式，其描述较为具体和详细，但并不能因此而理解为对发明专利范围的限制。应当指出的是，对于本领域的普通技术人员来说，在不脱离本发明构思的前提下，还可以做出若干变形和改进，这些都属于本发明的保护范围。因此，发明专利的保护范围应5 以所附权利要求为准。