

一类吡咯酰胺并吡啶酮类化合物、制备方法和用途

本申请要求申请日为 2019/3/17 的中国专利申请 201910200772.2 的优先权以及申请日为 2019/11/06 的中国专利申请 201911073573.6 的优先权。本申请引用上述中国专利申请的全文。

技术领域

本发明属于药物化学领域，具体地，涉及一类吡咯酰胺并吡啶酮类 BET-BRD 信号通路抑制剂化合物、制备方法和用途。

背景技术

表观遗传调控的异常是导致肿瘤发生的重要因素之一。最新研究发现，BRD 蛋白介导的表观遗传异常与癌基因的过表达密切相关，并与癌细胞的生长增殖关系密切。BRD4 是 BET 蛋白家族的一员，由于在抗肿瘤方面的潜在价值，引起了各大制药公司和科研机构的极大关注。

BET 蛋白也称为表观遗传识别蛋白，可以识别细胞组蛋白中的表观遗传学信息变化，并传递激发细胞分裂等的信号。以白血病为例，血细胞内 BET 蛋白的基因突变会干扰这种信号传输，导致病变细胞不受控制地分裂，从而损害人体的组织器官。BRD3/BRD4 的溴结构域编码区与 NUT(睾丸中的核蛋白)基因染色质易位形成 BRD-NUT 融合型原癌基因是中线癌的发病机理所在，也是目前 BRD4 蛋白参与肿瘤发病过程的直接证据。同时研究也发现，在造血系统性癌症包括 AML，Burkitt 淋巴瘤，多发性骨髓瘤以及 B 细胞急性淋巴性白血病的模型中，通过干扰 BRD4 在 MYC 位点上的结合而直接将 MYC 沉默。由于已知各种 MYC 的异构体是细胞增殖和存活的重要调节因子，而且 MYC 是在许多癌症中过量表达的一个可能的癌基因，因此溴结构域拮抗性也首次为针对 MYC 驱动的肿瘤生成提供了一个作用机会。近期还发现 BRD4 在病毒基因的转录调控中也扮演了重要角色，并且与病毒瘤的发病机制存在一定联系。这些研究结果说明 BRD4 与多种肿瘤存在密切联系，尤其在一些至今难以治愈或者尚无有效治疗手段的肿瘤中具有重要作用，其与肿瘤关系的研究为肿瘤治疗提供了新的策略。通过作用于 BRD4 蛋白溴结构域的小分子化合物，干扰溴结构域与乙酰化赖氨酸的特异性结合，影响肿瘤细胞内的转录调节和其它细胞过程，可以实现对肿瘤的靶向治疗。

因此，BRD4 蛋白是一个非常有前景的表观遗传新靶点，而作用于 BRD4 蛋白溴结构域的小分子抑制剂在肿瘤研究中也有着广阔的应用前景，而且有可能从中开发出新型抗肿瘤药物。已报道的 BRD4 蛋白的选择性抑制剂 JQ1 和 IBET151 等，其晶体复合物表明此类小分子抑制剂正是结合在溴结构域的乙酰化赖氨酸识别口袋中，从而阻断了溴结构域介导的乙酰化调控，这些抑制剂在几种癌症中的治疗作用已经得到了证实。目前，绝大部分已知的 BRD4 蛋白的小分子抑制剂结构类型少且对于 BD1 和 BD2 溴结构域的选择性还不够突出，限制了人们对含溴结构域蛋白的生物功能及其在抗肿瘤潜力方面开展深入地研究。此外，现有 BRD 蛋白抑制剂作用效果尚待提高、机制有待进一步阐明。艾伯伟公司的 ABBV744 是一个 BRD4-BD2 选择性抑制剂，选择性高，对于部分白血病和前列腺癌细胞株

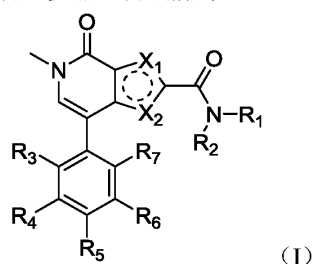
具有较高的杀伤作用，同时 ABBV744 的 ADME 性质有待进一步优化和提高。因此，寻找高效、高选择性的新型小分子 BRD 蛋白特定 BD 结构域的抑制剂或 BRD 蛋白降解剂是表观遗传抗肿瘤研究的一个热点。

发明内容

本发明需要解决的技术问题之一是提供一种新型的 BRD 酶抑制剂或降解剂，用于制备肿瘤或者炎症疾病的治疗药物。

解决上述技术问题的方案如下：

一种具有如通式 I 所示的吡咯酰胺并吡啶酮类化合物，或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药，



式中：

R1 独立地选自氢、C1-C8 烷基、3-8 元环烷基或杂环烷基、烷氧基烷基、烷氨基烷基、杂环基烷基、芳环基烷基等；R2 独立地选自氢、C1-C6 的烷基；

X1、X2 分别独立地选自 CH 或 NH；

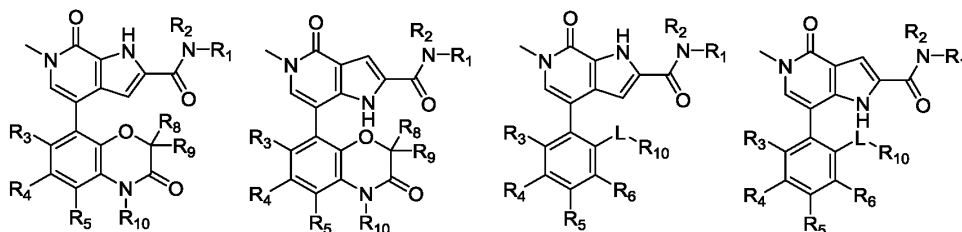
R3、R5 分别独立地选自氢、卤素、C1-C6 的烷基；

R4、R6、R7 分别独立地选自氢、卤素、氰基、硝基、烯基、炔基、酰胺基、醚或硫醚、取代或未取代的 C1-C6 的烷基、3-8 元环烷基或杂环烷基、5-10 元的芳基或杂芳基、烷氧基、取代或未取代的氨基、烷基砷基、烷基亚砷基、烷基磺酰胺基、烷基亚磺酰胺基、脲、磺酰脲、亚磺酰脲基等；

或者 R6 和 R7 之间可以通过碳原子或者杂原子形成 3-8 元的饱和、不饱和或者部分不饱和的环系。

上述任一基团上的一个或多个氢原子可以被选自下组的取代基取代：包括但不限于氘、卤素、羟基、氨基或环氨基、氰基、硝基、砷基或亚砷基、C1-C8 烷基、3-8 元环烷基或杂环烷基、C1-C8 烷氧基或烷硫基、C1-C8 烷氨基、烯基、炔基、酰基或磺酰基、脲或磺酰脲、5~8 元芳基或杂芳基；其中，所述的杂芳基包含 1-3 个选自下组的杂原子：N、O、P 或 S，所述的杂环烷基包含 1-3 个选自下组的杂原子：N、O、P 或 S，所述的环系包含螺环、桥环、稠环、并环等饱和或部分不饱和的环系。

进一步的实施方式中，具有通式 (I) 所述的化合物，或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药，优选为通式 (II) 所示的化合物：



其中, R8、R9 独立地选自氢、卤素、C1-C6 烷基、3-8 元环烷基或杂环烷基, 或者 R8 和 R9 通过碳原子或者杂原子相互之间形成 3-8 元的饱和、不饱和或者部分不饱和的环系; R10 选自氢、C1-C10 烷基、3-10 元环烷基或杂环烷基、5-10 元芳基或杂芳基; L 选自 O、S、NH 等; 另外 R1、R2、R3、R4、R5、R6 如上文所定义。

更进一步的优选方式中, 具有通式 (1) 所述的化合物, 或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药, 其特征在于:

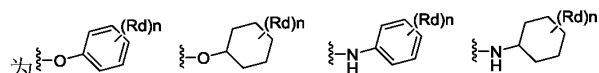
R1 优选自取代或未取代的 C2-C8 的烷基、取代或未取代的 3-8 元的环烷基或杂环烷基; R2 优选自氢、C1-C6 的烷基; 或者 R1 和 R2 之间形成 4-8 元的含氮杂环; 进一步优选自取代或未取代的乙基、乙氧基乙基等;

R3、R5、R6 分别独立地优选自氢、氟、C1-C6 的烷基;

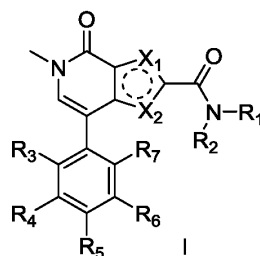
R4 优选自 C1-C6 的砷基、C1-C6 的磺酰胺基、C1-C6 的亚砷基、C1-C6 的亚磺酰胺基、C1-C6 的磺酰亚胺基、C1-C6 的取代烷基;

R8 和 R9 分别独立地优选自氢、C1-C3 的烷基或者相互之间形成 3-6 元的环系;

R10 优选自氢、C1-C8 的烷基、3-8 元的环烷基和杂环烷基、5-8 元的芳基和杂芳基; 进一步优选

为 , 其中 Rd 选自氢、卤素、氰基、砷基、亚砷基、C1-C3 的烷基或烷氧基, 并且 Rd 跟苯环或环己烷环或另一个 Rd 取代基之间可以形成 3-8 元的饱和或部分不饱和的环系; n=0~5, 优选自 2, 3。

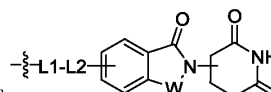
在本发明某些优选实施方案中, 所述的如式 I 所示的吡咯酰胺并吡啶酮类化合物, 或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中的某些基团如下定义 (未定义的基团同本申请任一方案所述),



其中, X1 为 CH; X2 为 NH;

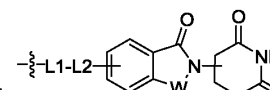
R1 为氢、C1-C8 烷基、3-8 元环烷基、3-8 元杂环烷基、3-8 元环烷基取代的 C1-C8 烷基、3-8 元

杂环烷基取代的 C1-C8 烷基或

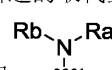


所述的 3-8 元杂环烷基和 3-8 元杂环烷基取代的 C1-C8 烷基中的 3-8 元杂环烷基中, 杂原子选自 N、O、S、-S(=O)-和-S(=O)₂-中的一种或多种, 杂原子数为 1、2 或 3 个; 所述的 C1-C8 烷基、3-8 元环烷基、3-8 元杂环烷基、3-8 元环烷基取代的

C1-C8 烷基、3-8 元杂环烷基取代的 C1-C8 烷基和



任选被一个或多个取代基取代的, 所述的取代基独立地选自: 卤素、氰基、羟基、=O、C1-C6 烷基、C1-C6 烷基-O-、C1-C6 烷基-(SO₂)-和



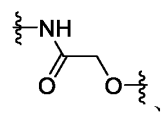
; 当取代基为多个时, 相同或不同;

Ra 和 Rb 独立地为氢或 C1-C8 烷基;

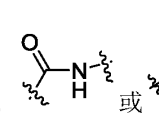
L1 为连接键、-(C1-C8 烷基)-、-(C2-C6 炔基)-、或-(C1-C6 烷基)-(CH₂OCH₂)_{m1}-(C1-C6 烷基)-;

m1 为 1、2、3 或 4;

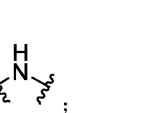
L2 为连接键、-O-、



、



或



;

W 为-CH₂-或-C(=O)-;

R2 为氢或 C1-C6 的烷基;

或者, R1 和 R2 连接, 与相连的 N 一起形成: 3-8 元的杂环烷基、或被一个或多个卤素取代的 3-8 元的杂环烷基; 所述的 3-8 元的杂环烷基和被一个或多个卤素取代的 3-8 元的杂环烷基中的杂原子除所述的 N, 还包括 0 至 2 个选自 N、O、S、-S(=O)-和-S(=O)₂-的杂原子; 当取代基为多个时, 相同或不同;

R3 和 R5 独立地为氢、卤素或 C1-C6 的烷基;

R4、R6 和 R7 独立地为氢或-L-R10;

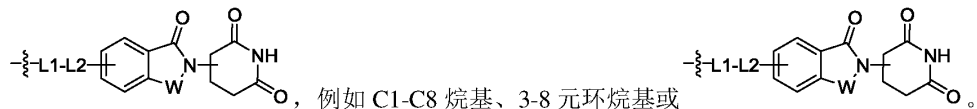
L 独立地为连接键、-O-、-(SO₂)-或-(SO₂)-NH- (包括-NH-(SO₂)-);

R10 独立地为 C1-C6 的烷基、6 至 10 元芳基、被一个或多个取代基取代的 C1-C6 的烷基、或被一个或多个取代基取代的 6 至 10 元芳基; 所述的被一个或多个取代基取代的 C1-C6 的烷基和被一个或多个取代基取代的 6 至 10 元芳基中的取代基独立地为卤素、羟基、氰基或 C1-C6 的烷基; 当取代基为多个时, 相同或不同;

或者, R6 和 R7 连接, 与相连的碳原子一起形成: 6 元杂环烷基、或被一个或多个取代基取代的 6 元杂环烷基, 所述的 6 元的杂环烷基中的杂原子选自 N、O、S、-S(=O)-和-S(=O)₂-中的一种或多种, 杂原子数为 1、2 或 3 个; 所述的取代基独立地为 C1-C6 的烷基或=O; 当取代基为多个时, 相同或不同。在本发明某些优选实施方案中, 所述的如式 I 所示的吡咯酰胺并吡啶酮类化合物, 或其药学上可

接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中的某些基团如下定义（未定义的基团同本申请任一方案所述），

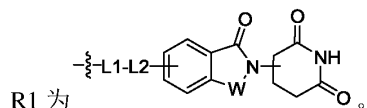
R1 为 C1-C8 烷基、3-8 元环烷基、3-8 元杂环烷基、3-8 元环烷基取代的 C1-C8 烷基或



在本发明某些优选实施方案中，所述的如式 I 所示的吡咯酰胺并吡啶酮类化合物，或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中的某些基团如下定义（未定义的基团同本申请任一方案所述），

R1 为 C1-C8 烷基、3-8 元环烷基、3-8 元杂环烷基或 3-8 元环烷基取代的 C1-C8 烷基；例如 C1-C8 烷基或 3-8 元环烷基。

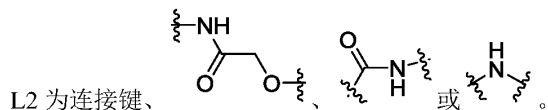
在本发明某些优选实施方案中，所述的如式 I 所示的吡咯酰胺并吡啶酮类化合物，或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中的某些基团如下定义（未定义的基团同本申请任一方案所述），



在本发明某些优选实施方案中，所述的如式 I 所示的吡咯酰胺并吡啶酮类化合物，或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中的某些基团如下定义（未定义的基团同本申请任一方案所述），

m1 为 3。

在本发明某些优选实施方案中，所述的如式 I 所示的吡咯酰胺并吡啶酮类化合物，或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中的某些基团如下定义（未定义的基团同本申请任一方案所述），



在本发明某些优选实施方案中，所述的如式 I 所示的吡咯酰胺并吡啶酮类化合物，或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中的某些基团如下定义（未定义的基团同本申请任一方案所述），

R2 为氢。

在本发明某些优选实施方案中，所述的如式 I 所示的吡咯酰胺并吡啶酮类化合物，或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中的某些基团如下定义（未定义的基团同本申请任一方案所述），

R1 和 R2 连接，与相连的 N 一起形成：3-8 元的杂环烷基、或被一个或多个卤素取代的 3-8 元的

杂环烷基。

在本发明某些优选实施方案中，所述的如式 I 所示的吡咯酰胺并吡啶酮类化合物，或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中的某些基团如下定义（未定义的基团同本申请任一方案所述），

R3 为氢。

在本发明某些优选实施方案中，所述的如式 I 所示的吡咯酰胺并吡啶酮类化合物，或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中的某些基团如下定义（未定义的基团同本申请任一方案所述），

R5 为氢。

在本发明某些优选实施方案中，所述的如式 I 所示的吡咯酰胺并吡啶酮类化合物，或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中的某些基团如下定义（未定义的基团同本申请任一方案所述），

R6 为氢。

在本发明某些优选实施方案中，所述的如式 I 所示的吡咯酰胺并吡啶酮类化合物，或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中的某些基团如下定义（未定义的基团同本申请任一方案所述），

L 独立地为连接键、-O-或-(SO₂)-, 例如连接键或-(SO₂)-

在本发明某些优选实施方案中，所述的如式 I 所示的吡咯酰胺并吡啶酮类化合物，或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中的某些基团如下定义（未定义的基团同本申请任一方案所述），

L 独立地为-O-

在本发明某些优选实施方案中，所述的如式 I 所示的吡咯酰胺并吡啶酮类化合物，或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中的某些基团如下定义（未定义的基团同本申请任一方案所述），

R10 独立地为 C1-C6 的烷基、被一个或多个取代基取代的 C1-C6 的烷基。

在本发明某些优选实施方案中，所述的如式 I 所示的吡咯酰胺并吡啶酮类化合物，或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中的某些基团如下定义（未定义的基团同本申请任一方案所述），

R10 独立地为 6 至 10 元芳基、或被一个或多个取代基取代的 6 至 10 元芳基。

在本发明某些优选实施方案中，所述的如式 I 所示的吡咯酰胺并吡啶酮类化合物，或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中的某些基团如下定义（未定义的基团同本申请任一方案所述），

R4 为氢或-L-R10，例如-L-R10，又例如 L 为连接键或-(SO₂)-, 和/或，R10 为 C1-C6 的烷基、被一个或多个取代基取代的 C1-C6 的烷基。

在本发明某些优选实施方案中，所述的如式 I 所示的吡咯酰胺并吡啶酮类化合物，或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中的某些基团如下定义（未定义的基团同本申请任一方案所述），

R7 为氢或-L-R10，例如-L-R10，又例如 L 为-O-，和/或，R10 为 6 至 10 元芳基、或被一个或多个取代基取代的 6 至 10 元芳基。

在本发明某些优选实施方案中，所述的如式 I 所示的吡咯酰胺并吡啶酮类化合物，或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中的某些基团如下定义（未定义的基团同本申请任一方案所述），

R6 和 R7 连接，与相连的碳原子一起形成：6 元杂环烷基、或被一个或多个取代基取代的 6 元杂环烷基。

在本发明某些优选实施方案中，所述的如式 I 所示的吡咯酰胺并吡啶酮类化合物，或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中的某些基团如下定义（未定义的基团同本申请任一方案所述），

R1 中，所述的取代基独立地选自：卤素、氰基、羟基、=O、C1-C6 烷基、C1-C6 烷基-O-和 C1-C6 烷基-(SO₂)-；例如卤素、氰基、C1-C6 烷基、C1-C6 烷基-O-和 C1-C6 烷基-(SO₂)-。

在本发明某些优选实施方案中，所述的如式 I 所示的吡咯酰胺并吡啶酮类化合物，或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中的某些基团如下定义（未定义的基团同本申请任一方案所述），

当 R1 为 C1-C8 烷基、所述的 C1-C8 烷基被一个或多个取代基取代时，所述的取代基选自卤素、氰基、C1-C6 烷基、C1-C6 烷基-O-和 C1-C6 烷基-(SO₂)-。

在本发明某些优选实施方案中，所述的如式 I 所示的吡咯酰胺并吡啶酮类化合物，或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中的某些基团如下定义（未定义的基团同本申请任一方案所述），

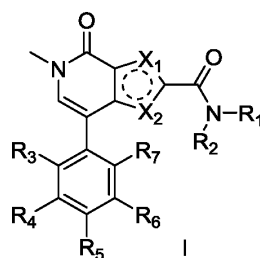
当 R1 为 3-8 元环烷基、3-8 元环烷基取代的 C1-C8 烷基，所述的 3-8 元环烷基和 3-8 元环烷基取代的 C1-C8 烷基独立地被一个或多个取代基取代时，所述的取代基选自卤素、羟基、氰基、C1-C6 烷基、C1-C6 烷基-O-和 C1-C6 烷基-(SO₂)-；例如卤素、C1-C6 烷基或羟基，又例如卤素。

在本发明某些优选实施方案中，所述的如式 I 所示的吡咯酰胺并吡啶酮类化合物，或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中的某些基团如下定义（未定义的基团同本申请任一方案所述），

当 R1 为 3-8 元环烷基取代的 C1-C8 烷基、所述的 3-8 元环烷基取代的 C1-C8 烷基被一个或多个取代基取代时，所述的取代基选自卤素、羟基、氰基、C1-C6 烷基、C1-C6 烷基-O-和 C1-C6 烷基-(SO₂)-；例如卤素或羟基，又例如卤素。

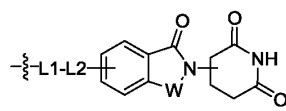
在本发明某些优选实施方案中，所述的如式 I 所示的吡咯酰胺并吡啶酮类化合物，或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中的某些基团

如下定义（未定义的基团同本申请任一方案所述），



其中，X1 为 CH；X2 为 NH；

R1 为 C1-C8 烷基、3-8 元环烷基、3-8 元杂环烷基、3-8 元环烷基取代的 C1-C8 烷基、或



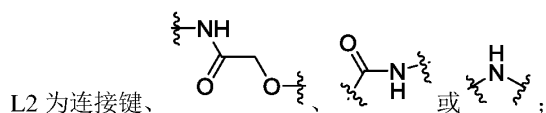
所述的 3-8 元杂环烷基中，杂原子选自 N、O、S、-S(=O)-和-S(=O)₂-中的一种或多种，杂原子数为 1、2 或 3 个；所述的 C1-C8 烷基、3-8 元环烷基、3-8 元环烷基取代的 C1-

C8 烷基和

 任选被一个或多个取代基取代，所述的取代基独立地选自：卤素、氰基、羟基、=O、C1-C6 烷基、C1-C6 烷基-O-和 C1-C6 烷基-(SO₂)-；当取代基为多个时，相同或不同；

L1 为连接键、-(C1-C8 烷基)-、-(C2-C6 炔基)-、-(C1-C6 烷基)-(CH₂OCH₂)_{m1}-(C1-C6 烷基)-；

m1 为 1、2、3 或 4；



L2 为连接键、

W 为-CH₂-或-C(=O)-；

R2 为氢；

或者，R1 和 R2 连接，与相连的 N 一起形成：3-8 元的杂环烷基、或被一个或多个卤素取代的 3-8 元的杂环烷基；所述的 3-8 元的杂环烷基和被一个或多个卤素取代的 3-8 元的杂环烷基中的杂原子除所述的 N，还包括 0 至 2 个选自 N、O、S、-S(=O)-和-S(=O)₂-的杂原子；当取代基为多个时，相同或不同；

R3 和 R5 独立地为氢、卤素或 C1-C6 的烷基；

R6 为氢；

R4 和 R7 独立地为氢或-L-R10；

L 为连接键、-O-或-(SO₂)-；

R10 独立地为 C1-C6 的烷基、6 至 10 元芳基、被一个或多个取代基取代的 C1-C6 的烷基、或被一个或多个取代基取代的 6 至 10 元芳基；所述的被一个或多个取代基取代的 C1-C6 的烷基和被一个

或多个取代基取代的 6 至 10 元芳基中的取代基独立地为卤素、羟基、氰基或 C1-C6 的烷基；当取代基为多个时，相同或不同；

或者，R6 和 R7 连接，与相连的碳原子一起形成：6 元杂环烷基、或被一个或多个取代基取代的 6 元杂环烷基，所述的取代基独立地为 C1-C6 的烷基或=O。

在本发明某些优选实施方案中，所述的如式 I 所示的吡咯酰胺并吡啶酮类化合物，或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中的某些基团如下定义（未定义的基团同本申请任一方案所述），

X1 为 CH；X2 为 NH；

R1 为 C1-C8 烷基、3-8 元环烷基；所述的 C1-C8 烷基、3-8 元环烷基任选被一个或多个取代基取代；

R2、R3、R5 和 R6 独立地为氢；

R4 和 R7 独立地为氢或-L-R10；

或者，R6 和 R7 连接，与相连的碳原子一起形成：6 元杂环烷基、或被一个或多个取代基取代的 6 元杂环烷基，所述的取代基为 C1-C6 的烷基或=O；

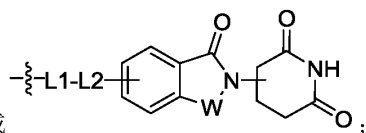
较佳地，

R4 为 C1-C6 的烷基、或被一个或多个取代基取代的 C1-C6 的烷基；

R7 为-L-R10；L 为-O-；R10 为 6 至 10 元芳基、或被一个或多个取代基取代的 6 至 10 元芳基。

在本发明某些优选实施方案中，所述的如式 I 所示的吡咯酰胺并吡啶酮类化合物，或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中的某些基团如下定义（未定义的基团同本申请任一方案所述），

X1 为 CH；X2 为 NH；

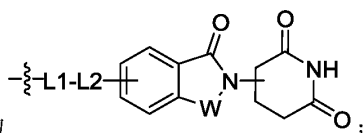


R1 为 C1-C8 烷基或

R2、R3、R5 和 R6 独立地为氢；

R4 和 R7 独立地为氢或-L-R10；

或者，R6 和 R7 连接，与相连的碳原子一起形成：6 元杂环烷基、或被一个或多个取代基取代的 6 元杂环烷基，所述的取代基为 C1-C6 的烷基或=O；



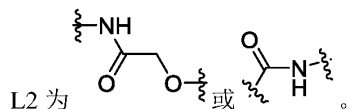
较佳地，R1 为

R4 为-L-R10；L 为连接键或-(SO₂)-；R10 为 C1-C6 的烷基、或被一个或多个取代基取代的 C1-C6 的烷基；

R7 为-L-R10; L 为-O-; R10 为 6 至 10 元芳基、或被一个或多个取代基取代的 6 至 10 元芳基;

或者, R6 和 R7 连接, 与相连的碳原子一起形成: 6 元杂环烷基、或被一个或多个取代基取代的 6 元杂环烷基, 所述的取代基为 C1-C6 的烷基或=O;

更佳地, L1 为连接键;



在本发明某些优选实施方案中, 所述的如式 I 所示的吡咯酰胺并吡啶酮类化合物, 或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中的某些基团如下定义 (未定义的基团同本申请任一方案所述),

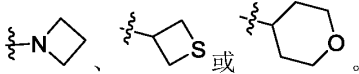
当 R1 为 C1-C8 烷基、3-8 元环烷基取代的 C1-C8 烷基或 3-8 元杂环烷基取代的 C1-C8 烷基时, 所述的 C1-C8 烷基、3-8 元环烷基取代的 C1-C8 烷基和 3-8 元杂环烷基取代的 C1-C8 烷基中的 C1-C8 烷基独立地为 C1-C4 烷基, 例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基; 又例如甲基、乙基或异丙基。

在本发明某些优选实施方案中, 所述的如式 I 所示的吡咯酰胺并吡啶酮类化合物, 或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中的某些基团如下定义 (未定义的基团同本申请任一方案所述),

当 R1 为 3-8 元环烷基或 3-8 元环烷基取代的 C1-C8 烷基时, 所述的 3-8 元环烷基和 3-8 元环烷基取代的 C1-C8 烷基中的 3-8 元环烷基独立地为 3-6 元环烷基, 例如环丙基、环丁基、环戊基及环己基; 又例如环丙基、环丁基或环戊基。

在本发明某些优选实施方案中, 所述的如式 I 所示的吡咯酰胺并吡啶酮类化合物, 或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中的某些基团如下定义 (未定义的基团同本申请任一方案所述),

当 R1 为 3-8 元杂环烷基或 3-8 元杂环烷基取代的 C1-C8 烷基时, 所述的 3-8 元杂环烷基和 3-8 元杂环烷基取代的 C1-C8 烷基中的 3-8 元杂环烷基独立地为 3-6 元杂环烷基, 其中杂原子选自 N、O 和

S 中的一种或多种, 杂原子数为 1 或 2 个; 例如 。

在本发明某些优选实施方案中, 所述的如式 I 所示的吡咯酰胺并吡啶酮类化合物, 或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中的某些基团如下定义 (未定义的基团同本申请任一方案所述),

当 R1 中所述的取代基为 C1-C6 烷基、C1-C6 烷基-O-或 C1-C6 烷基-(SO₂)-时, 所述的 C1-C6 烷基、C1-C6 烷基-O-和 C1-C6 烷基-(SO₂)-中的 C1-C6 烷基独立地为 C₁-C₄ 烷基, 例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基; 又例如甲基或乙基。

在本发明某些优选实施方案中, 所述的如式 I 所示的吡咯酰胺并吡啶酮类化合物, 或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中的某些基团

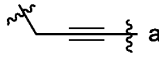
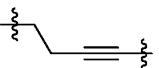
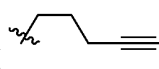
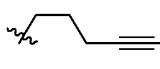
如下定义（未定义的基团同本申请任一方案所述），

当 R_a 和/或 R_b 独立地为 C1-C8 烷基时，所述的 C1-C8 烷基独立地为 C1-C6 烷基，例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基或正己基；又例如甲基。

在本发明某些优选实施方案中，所述的如式 I 所示的吡咯酰胺并吡啶酮类化合物，或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中的某些基团如下定义（未定义的基团同本申请任一方案所述），

当 L_1 为-(C1-C8 烷基)-时，所述的 C1-C8 烷基为 C1-C6 烷基，例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基或正己基；又例如正丁基、正戊基或正己基。

在本发明某些优选实施方案中，所述的如式 I 所示的吡咯酰胺并吡啶酮类化合物，或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中的某些基团如下定义（未定义的基团同本申请任一方案所述），

当 L_1 为-(C2-C6 炔基)-时，所述的 C2-C6 炔基为乙炔基、丙-1-炔基（)、丁-1-炔基（) 或戊-4-炔基（)，又例如 。其中，a 端表示与 L_2 相连。

在本发明某些优选实施方案中，所述的如式 I 所示的吡咯酰胺并吡啶酮类化合物，或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中的某些基团如下定义（未定义的基团同本申请任一方案所述），

当 L_1 为-(C1-C6 烷基)-(CH₂OCH₂)_{m1}-(C1-C6 烷基)-时，所述的 C1-C6 烷基独立地为 C₁-C₄ 烷基，例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基；又例如甲基、乙基或正丙基。

在本发明某些优选实施方案中，所述的如式 I 所示的吡咯酰胺并吡啶酮类化合物，或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中的某些基团如下定义（未定义的基团同本申请任一方案所述），

m_1 为 2 或 3。

在本发明某些优选实施方案中，所述的如式 I 所示的吡咯酰胺并吡啶酮类化合物，或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中的某些基团如下定义（未定义的基团同本申请任一方案所述），

当 R_2 为 C1-C6 的烷基时，所述的 C1-C6 的烷基为 C1-C4 烷基，例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基；又例如甲基、乙基或异丙基。

在本发明某些优选实施方案中，所述的如式 I 所示的吡咯酰胺并吡啶酮类化合物，或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中的某些基团如下定义（未定义的基团同本申请任一方案所述），

当 R_1 和 R_2 连接，与相连的 N 一起形成：3-8 元的杂环烷基、或被一个或多个卤素取代的 3-8 元的杂环烷基时，所述的 3-8 元的杂环烷基、或被一个或多个卤素取代的 3-8 元的杂环烷基中的 3-8 元

的杂环烷基独立地为 3-6 元的杂环烷基，其中的杂原子为所述的 N；例如 .

在本发明某些优选实施方案中，所述的如式 I 所示的吡咯酰胺并吡啶酮类化合物，或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中的某些基团如下定义（未定义的基团同本申请任一方案所述），

当 R10 独立地为 C1-C6 的烷基、或被一个或多个取代基取代的 C1-C6 的烷基时，所述的 C1-C6 的烷基独立地为 C1-C4 烷基，例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基；又例如甲基或乙基。

在本发明某些优选实施方案中，所述的如式 I 所示的吡咯酰胺并吡啶酮类化合物，或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中的某些基团如下定义（未定义的基团同本申请任一方案所述），

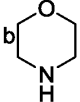
当 R10 独立地为 6 至 10 元芳基、或被一个或多个取代基取代的 6 至 10 元芳基时，所述的 6 至 10 元芳基、或被一个或多个取代基取代的 6 至 10 元芳基独立地为苯基或萘基。

在本发明某些优选实施方案中，所述的如式 I 所示的吡咯酰胺并吡啶酮类化合物，或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中的某些基团如下定义（未定义的基团同本申请任一方案所述），

当 R10 中所述的取代基为 C1-C6 的烷基时，所述的取代基独立地为 C1-C4 烷基，例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基；又例如甲基或乙基。

在本发明某些优选实施方案中，所述的如式 I 所示的吡咯酰胺并吡啶酮类化合物，或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中的某些基团如下定义（未定义的基团同本申请任一方案所述），

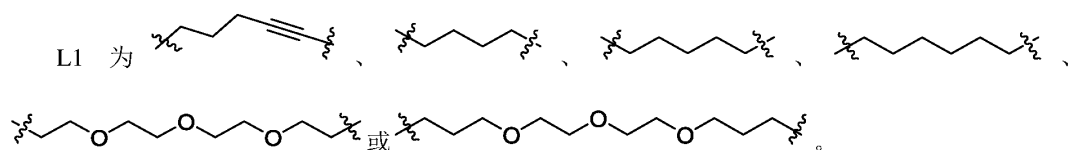
当 R6 和 R7 连接，与相连的碳原子一起形成：6 元杂环烷基、或被一个或多个取代基取代的 6 元杂环烷基时，所述的 6 元杂环烷基、被一个或多个取代基取代的 6 元杂环烷基中 6 元杂环烷基独立地

为 。b 端表示与苯环并环连接。

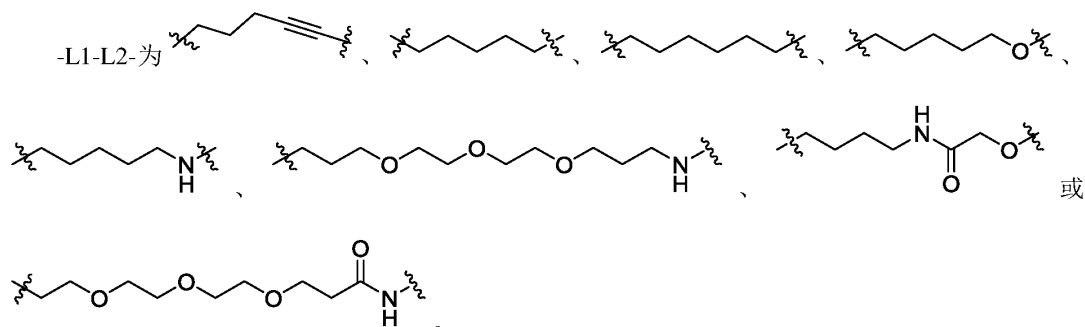
在本发明某些优选实施方案中，所述的如式 I 所示的吡咯酰胺并吡啶酮类化合物，或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中的某些基团如下定义（未定义的基团同本申请任一方案所述），

当 R6 和 R7 连接，与相连的碳原子一起形成：6 元杂环烷基、或被一个或多个取代基取代的 6 元杂环烷基，所述的取代基为 C1-C6 的烷基时，所述的 C1-C6 的烷基为 C1-C4 烷基，例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基；又例如甲基或乙基。

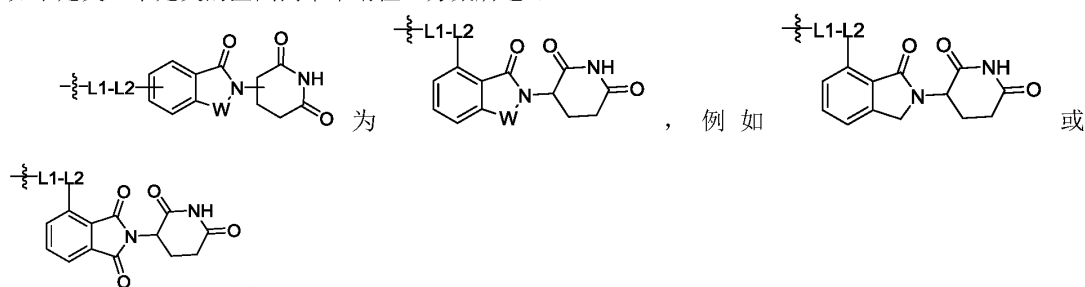
在本发明某些优选实施方案中，所述的如式 I 所示的吡咯酰胺并吡啶酮类化合物，或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中的某些基团如下定义（未定义的基团同本申请任一方案所述），



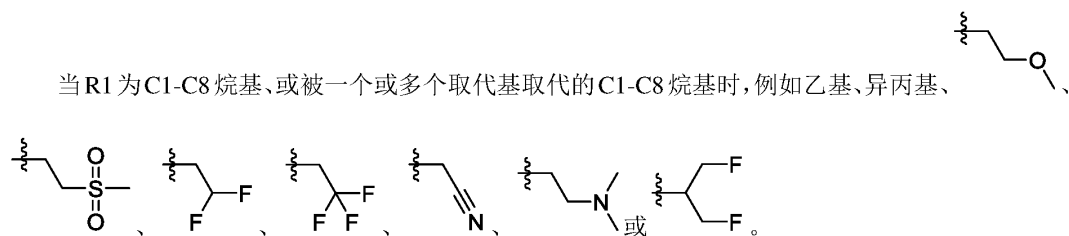
在本发明某些优选实施方案中,所述的如式 I 所示的吡咯酰胺并吡啶酮类化合物,或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中的某些基团如下定义(未定义的基团同本申请任一方案所述),



在本发明某些优选实施方案中,所述的如式 I 所示的吡咯酰胺并吡啶酮类化合物,或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中的某些基团如下定义(未定义的基团同本申请任一方案所述),



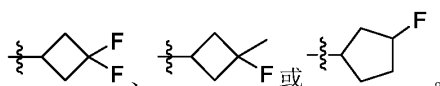
在本发明某些优选实施方案中,所述的如式 I 所示的吡咯酰胺并吡啶酮类化合物,或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中的某些基团如下定义(未定义的基团同本申请任一方案所述),



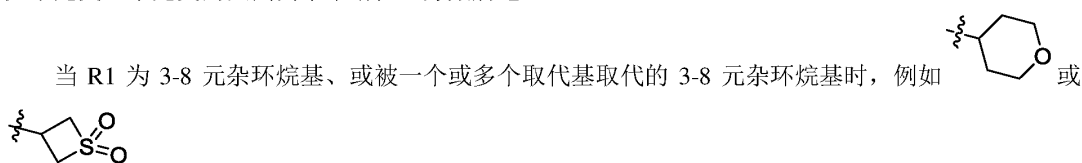
在本发明某些优选实施方案中,所述的如式 I 所示的吡咯酰胺并吡啶酮类化合物,或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中的某些基团

如下定义（未定义的基团同本申请任一方案所述），

当 R1 为 3-8 元环烷基、或被一个或多个取代基取代的 3-8 元环烷基时，例如环丙基、环戊基、



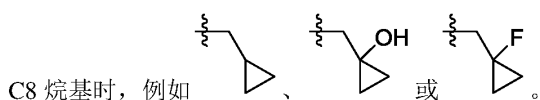
在本发明某些优选实施方案中，所述的如式 I 所示的吡咯酰胺并吡啶酮类化合物，或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中的某些基团如下定义（未定义的基团同本申请任一方案所述），



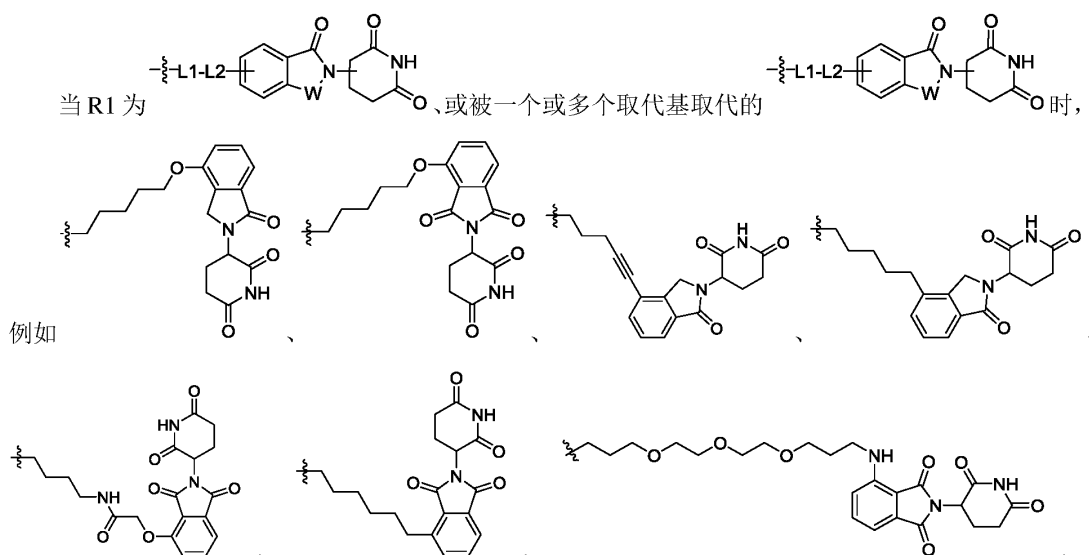
当 R1 为 3-8 元杂环烷基、或被一个或多个取代基取代的 3-8 元杂环烷基时，例如

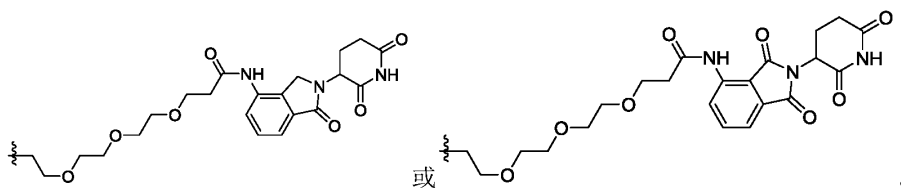
在本发明某些优选实施方案中，所述的如式 I 所示的吡咯酰胺并吡啶酮类化合物，或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中的某些基团如下定义（未定义的基团同本申请任一方案所述），

当 R1 为 3-8 元环烷基取代的 C1-C8 烷基、或被一个或多个取代基取代的 3-8 元环烷基取代的 C1-



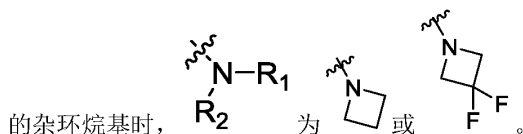
在本发明某些优选实施方案中，所述的如式 I 所示的吡咯酰胺并吡啶酮类化合物，或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中的某些基团如下定义（未定义的基团同本申请任一方案所述），





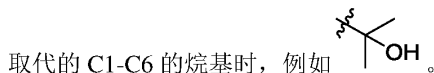
在本发明某些优选实施方案中，所述的如式 I 所示的吡咯酰胺并吡啶酮类化合物，或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中的某些基团如下定义（未定义的基团同本申请任一方案所述），

当 R1 和 R2 连接，与相连的 N 一起形成：3-8 元的杂环烷基、或被一个或多个卤素取代的 3-8 元



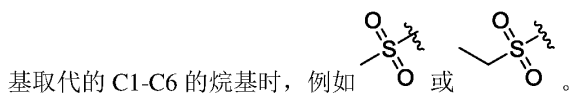
在本发明某些优选实施方案中，所述的如式 I 所示的吡咯酰胺并吡啶酮类化合物，或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中的某些基团如下定义（未定义的基团同本申请任一方案所述），

当 R4 为-L-R10，L 独立地为连接键，和/或，R10 独立地为 C1-C6 的烷基、被一个或多个取代基



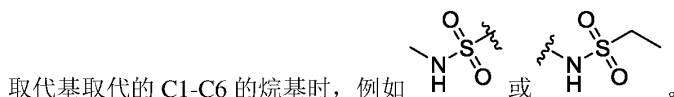
在本发明某些优选实施方案中，所述的如式 I 所示的吡咯酰胺并吡啶酮类化合物，或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中的某些基团如下定义（未定义的基团同本申请任一方案所述），

当 R4 为-L-R10，L 独立地为-(SO₂)-，和/或，R10 独立地为 C1-C6 的烷基、或被一个或多个取代



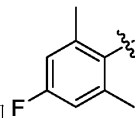
在本发明某些优选实施方案中，所述的如式 I 所示的吡咯酰胺并吡啶酮类化合物，或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中的某些基团如下定义（未定义的基团同本申请任一方案所述），

当 R4 为-L-R10，L 独立地为-(SO₂)-NH-，和/或，R10 独立地为 C1-C6 的烷基、或被一个或多个



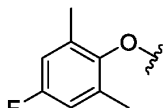
在本发明某些优选实施方案中，所述的如式 I 所示的吡咯酰胺并吡啶酮类化合物，或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中的某些基团

如下定义（未定义的基团同本申请任一方案所述），



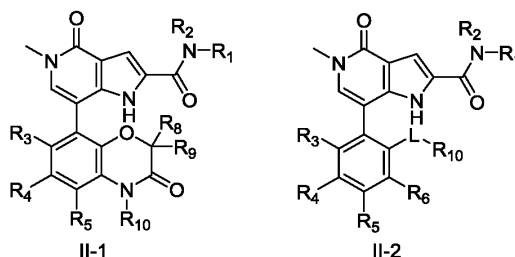
当 R10 独立地为被一个或多个取代基取代的 6 至 10 元芳基时，例如 。

在本发明某些优选实施方案中，所述的如式 I 所示的吡咯酰胺并吡啶酮类化合物，或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中的某些基团如下定义（未定义的基团同本申请任一方案所述），



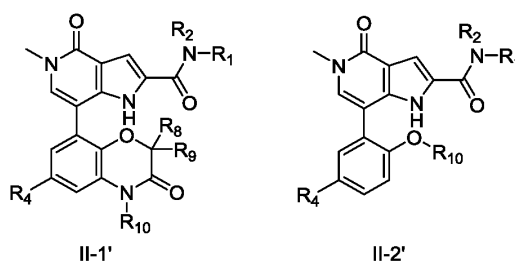
当 R7 为 -O-R10 时，例如 。

在本发明某些优选实施方案中，所述的如式 I 所示的吡咯酰胺并吡啶酮类化合物，或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中的某些基团如下定义（未定义的基团同本申请任一方案所述），所述的式 I 所示的吡咯酰胺并吡啶酮类化合物如式 II-1 或 II-2 所示：



其中，R1、R2、R3、R4、R5、R6、L 和 R10 如上文所定义；R8 和 R9 独立地为 C1-C6 的烷基（定义同 R6 和 R7 连接，与相连的碳原子一起形成：6 元杂环烷基、或被一个或多个取代基取代的 6 元杂环烷基中所述的取代基为 C1-C6 的烷基）；

较佳地，所述的式 I 所示的吡咯酰胺并吡啶酮类化合物如式 II-1' 或 II-2' 所示：



其中，R1、R2、R4、R8、R9 如上文所定义；

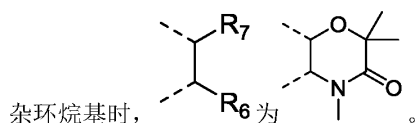
式 II-1' 中，R10 为 C1-C6 的烷基，或被一个或多个取代基取代的 C1-C6 的烷基；

II-2' 中，R10 为 6 至 10 元芳基、或被一个或多个取代基取代的 6 至 10 元芳基。

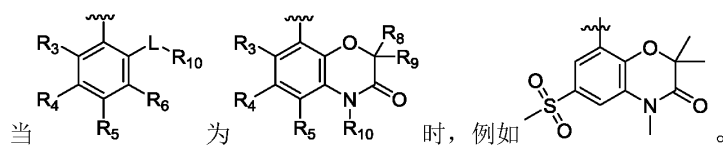
在本发明某些优选实施方案中，所述的如式 I 所示的吡咯酰胺并吡啶酮类化合物，或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中的某些基团

如下定义（未定义的基团同本申请任一方案所述），

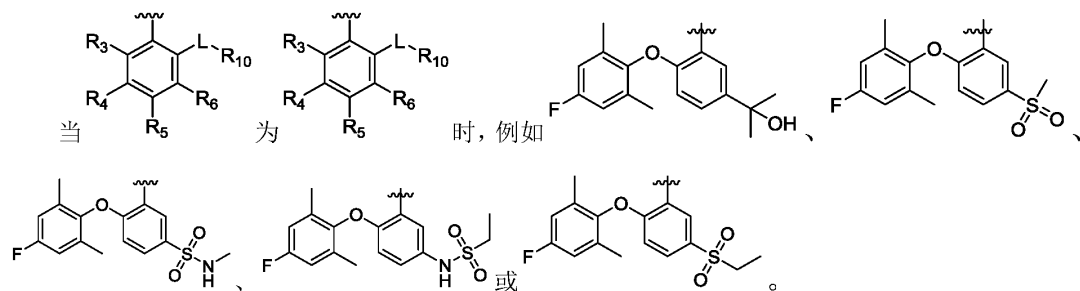
当 R6 和 R7 连接，与相连的碳原子一起形成：6 元杂环烷基、或被一个或多个取代基取代的 6 元



在本发明某些优选实施方案中，所述的如式 I 所示的吡咯酰胺并吡啶酮类化合物，或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中的某些基团如下定义（未定义的基团同本申请任一方案所述），

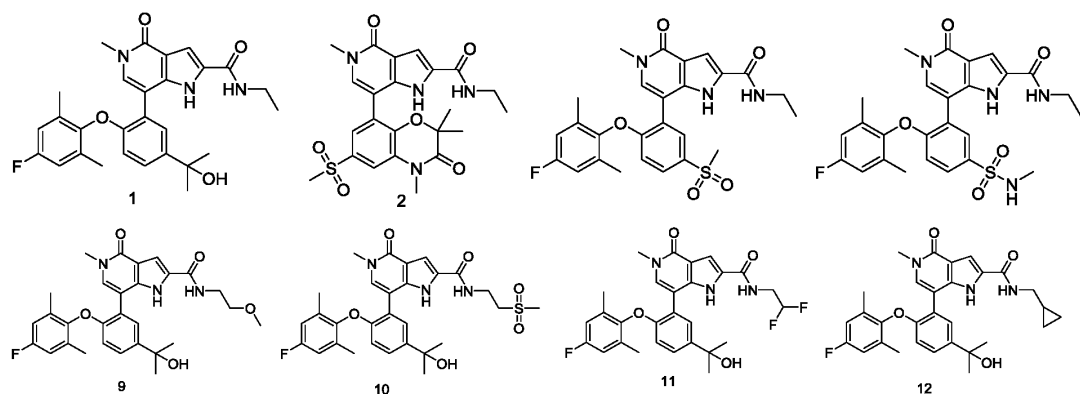


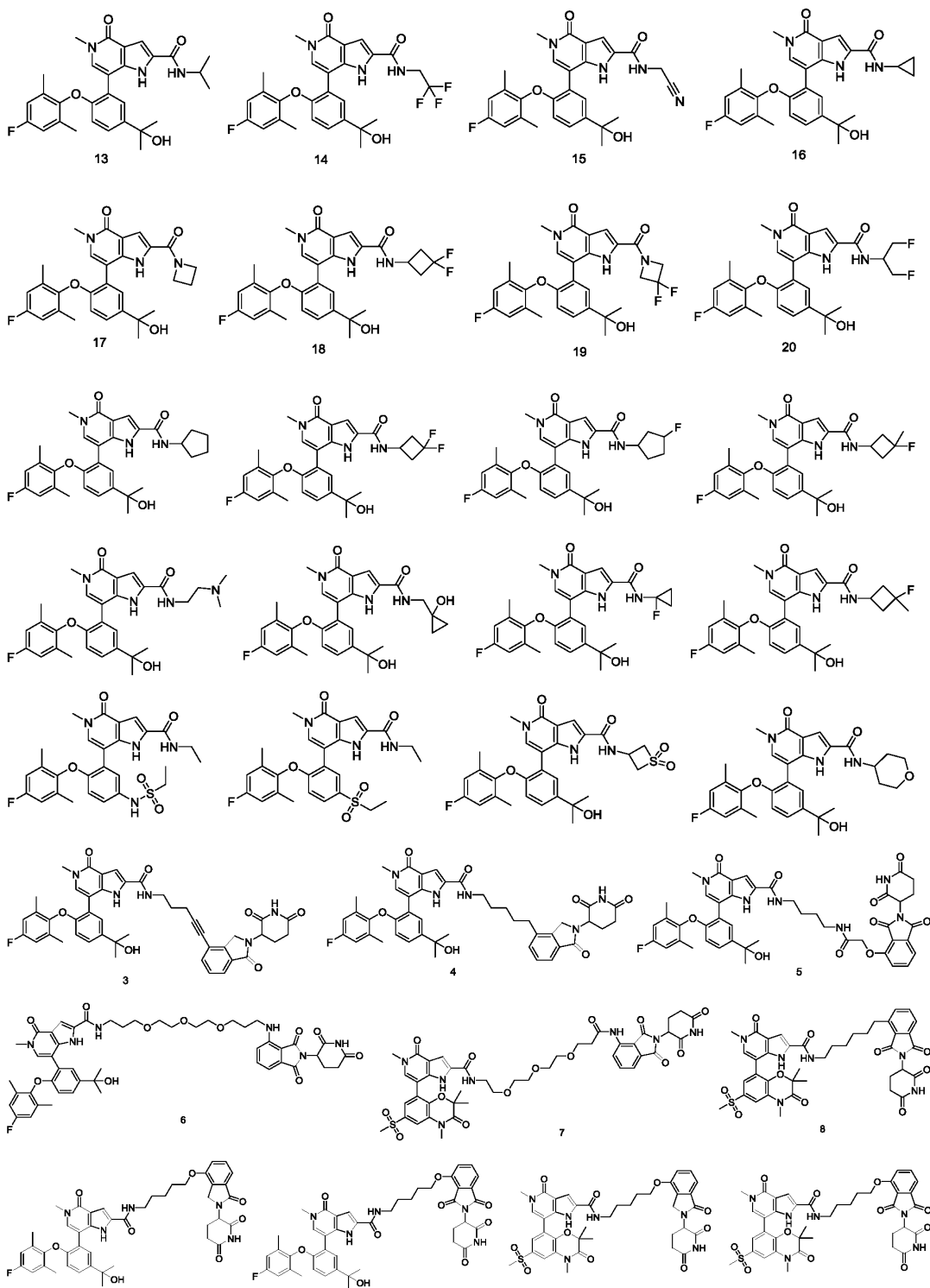
在本发明某些优选实施方案中，所述的如式 I 所示的吡咯酰胺并吡啶酮类化合物，或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中的某些基团如下定义（未定义的基团同本申请任一方案所述），

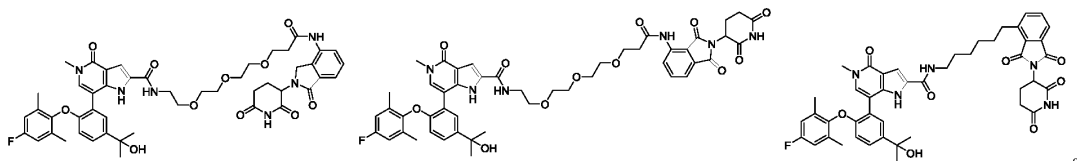


在本发明某些优选实施方案中，所述的如式 I 所示的吡咯酰胺并吡啶酮类化合物，或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药中的某些基团如下定义（未定义的基团同本申请任一方案所述），

所述的如式 I 所示的吡咯酰胺并吡啶酮类化合物选自如下任一结构：

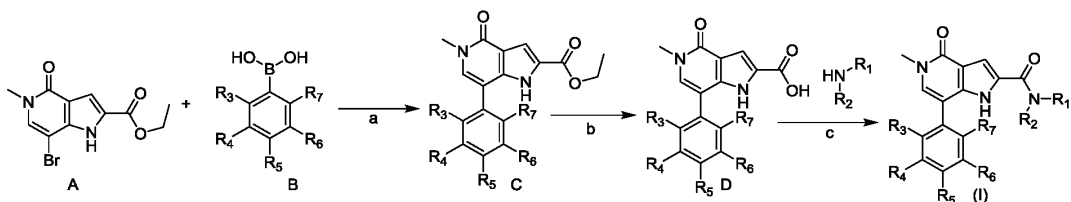






一种制备式 I 化合物的方法，其特征在于，所述方法包括步骤 a-c：

- 将通式 (A) 化合物和通式(B)化合物通过金属催化偶联反应转化成通式(C)化合物；和
- 将通式 (C) 化合物在碱性条件下水解成中间体通式化合物 (D)；和
- 将中间体通式化合物 (D) 在缩合试剂条件下与 R_1R_2NH 缩合，得到通式 (I) 化合物；



所示各基团的定义如上所述；

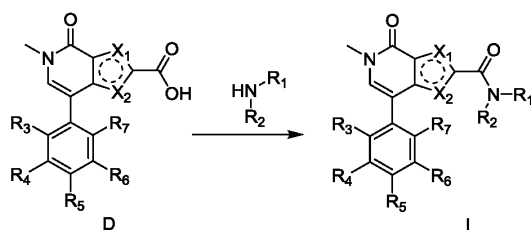
优选地，所述步骤 a)、b)、c)各自在溶剂中进行，且所述溶剂选自下组：水、甲醇、乙醇、异丙醇、丁醇、乙二醇、乙二醇甲醚、N-甲基吡咯烷酮、二甲基亚砜，四氢呋喃、甲苯、二氯甲烷、1, 2-二氯乙烷、乙腈、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、二氧六环，或其组合物。

优选地，所述过渡金属催化剂选自下组：三(二亚苄基丙酮)二钯($Pd_2(dba)_3$)、四(三苯基膦)钯($Pd(PPh_3)_4$)、醋酸钯、氯化钯、二氯二(三苯基膦)钯、三氟醋酸钯、三苯基膦醋酸钯、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯、双(三邻苯基膦基)二氯化钯、1, 2-二(二苯基膦基)乙烷二氯化钯，或其组合物；所述催化剂配体选自下组：三叔丁基膦、四氟硼酸三叔丁基膦、三正丁基膦、三苯基膦、三对苯基膦、三环己基膦、三邻苯基膦，或其组合物。

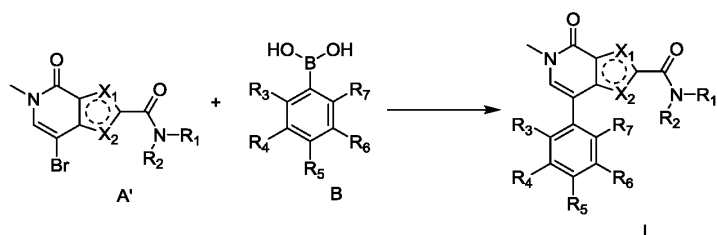
优选地，所述无机碱选自下组：氢化钠、氢氧化钾、醋酸钠、醋酸钾、叔丁醇钾、叔丁醇钠、氟化钾、氟化铯、磷酸钾、碳酸钾、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸氢钠，或其组合物；所述有机碱选自下组：吡啶，三乙胺，N, N-二异丙基乙胺、1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯 (DBU)、六甲基二硅基锂、六甲基二硅基钠、二甲吡啶，或其组合物。

本发明还提供了所述的如式 I 所示的吡咯酰胺并吡啶酮类化合物的制备方法，其包括方案 1 或方案 2；

方案 1，其包括如下步骤：在溶剂中，在碱和缩合试剂存在下，将式所示 D 化合物与 R_1R_2NH 进行如下所示的缩合反应，得到所述的如式 I 所示的吡咯酰胺并吡啶酮类化合物即可；

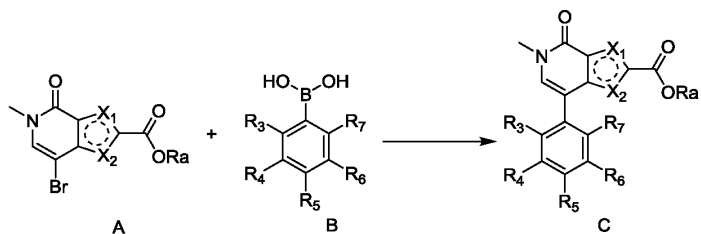


方案 2, 其包括如下步骤: 在溶剂中, 在碱和过渡金属催化剂存在下, 将如式所示 A' 化合物和如式 B 所示的化合物进行如下所示的金属催化偶联反应, 得到所述的如式 I 所示的吡咯酰胺并吡啶酮类化合物即可;



其中, X1、X2、R1、R2、R3、R4、R5、R6 和 R7 如上文所定义。

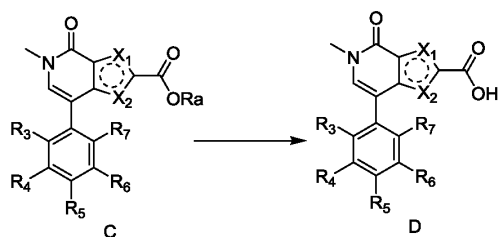
本发明的某一方案中, 所述的方案 1 还可进一步包括如下步骤: 在溶剂中, 在碱和过渡金属催化剂存在下, 将如式 A 所示的化合物和如式 B 所示的化合物进行如下所示的金属催化偶联反应, 得到所述的式所示 C 化合物即可;



其中, X1、X2、R1、R2、R3、R4、R5、R6 和 R7 如上文所定义。

所述的制备方法中, 所述的缩合反应的操作和条件可参考为本领域该类反应中常规的操作和条件。

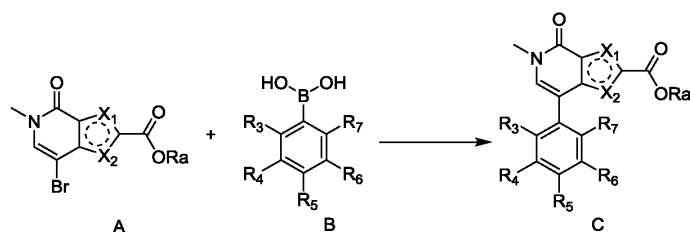
本发明的某一方案中, 所述的方案 1 还可包括如下步骤: 在溶剂中, 在碱存在下, 将如式 C 所示的化合物进行如下所示的水解反应, 得到所述的式所示 D 化合物即可;



其中, X1、X2、R1、R2、R3、R4、R5、R6 和 R7 如上文所定义; Ra 为 C1-C6 烷基(优选 C1-C4 烷基,例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基;又例如甲基、乙基或异丙基)。

所述的水解反应的操作和条件可参考为本领域该类反应中常规的操作和条件。

本发明的某一方案中,所述的方案 1 还可进一步包括如下步骤:在溶剂中,在碱和过渡金属催化剂存在下,将如式 A 所示的化合物和如式 B 所示的化合物进行如下所示的金属催化偶联反应,得到所述的式所示 C 化合物即可;



其中, X1、X2、R1、R2、R3、R4、R5、R6、R7 和 Ra 如上文所定义。

所述的金属催化偶联反应的操作和条件可参考为本领域该类反应中常规的操作和条件。本发明中优选如下:

所述的金属催化偶联反应中,所述过渡金属催化剂选自下组:三(二亚苄基丙酮)二钯($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$)、四(三苯基膦)钯($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$)、醋酸钯、氯化钯、二氯二(三苯基膦)钯、三氟醋酸钯、三苯基膦醋酸钯、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯、双(三邻苯基膦)二氯化钯、1,2-二(二苯基膦基)乙烷二氯化钯,或其组合物;所述催化剂配体选自下组:三叔丁基膦、四氟硼酸三叔丁基膦、三正丁基膦、三苯基膦、三对苯基膦、三环己基膦、三邻苯基膦,或其组合物。

所述缩合反应、水解反应、金属催化偶联反应各自在溶剂中进行,且所述溶剂选自下组:水、甲醇、乙醇、异丙醇、丁醇、乙二醇、乙二醇甲醚、N-甲基吡咯烷酮、二甲基亚砜、四氢呋喃、甲苯、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、乙腈、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、二氧六环,或其组合物。

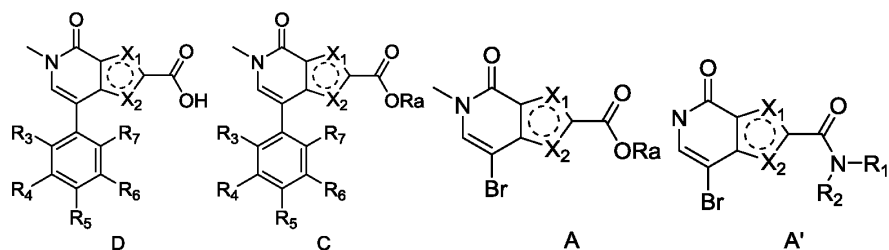
其中,所述的缩合反应中,所述的溶剂优选酰胺类溶剂(例如 N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺,或其组合物)。

所述的水解反应中,所述的溶剂优选水和醇类溶剂(例如甲醇、乙醇、异丙醇、丁醇、乙二醇中的一种或多种)的混合物。

所述的金属催化偶联反应中,所述的溶剂优选醇类溶剂(例如甲醇、乙醇、异丙醇、丁醇、乙二醇中的一种或多种)、酰胺类溶剂(例如 N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺,或其组合物)。

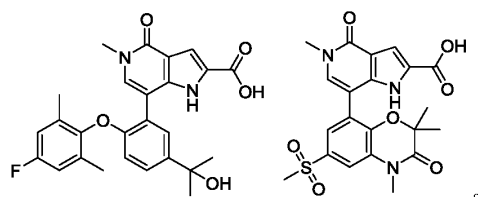
所述缩合反应、水解反应、金属催化偶联反应中,所述的碱可为无机碱和/或有机碱,所述无机碱选自下组:氢氧化钠、氢氧化钾、醋酸钠、醋酸钾、叔丁醇钾、叔丁醇钠、氟化钾、氟化铯、磷酸钾、碳酸钾、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸氢钠,或其组合物;所述有机碱选自下组:吡啶,三乙胺, N,N-二异丙基乙胺、1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)、六甲基二硅基锂、六甲基二硅基钠、二甲基吡啶,或其组合物。

本发明提供了一种如式 D、式 C、式 A、式 A' 所示的化合物，

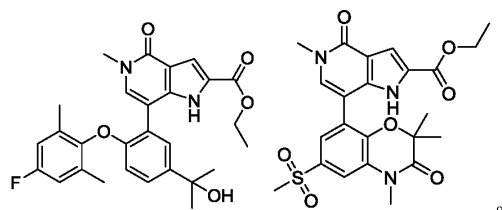


其中，X₁、X₂、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇ 和 Ra 如上文所定义。

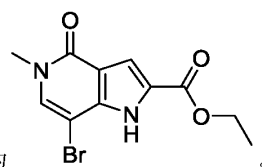
在本发明的某一方案中，所述的如式 D 所示的化合物选自如下任一结构：



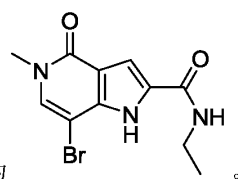
在本发明的某一方案中，所述的如式 C 所示的化合物选自如下任一结构：



在本发明的某一方案中，所述的如式 A 所示的化合物为



在本发明的某一方案中，所述的如式 A' 所示的化合物选为



本发明的另一目的是提供一种治疗或预防肿瘤或炎症疾病的药物及其组合物。实现上述目的的技术方案如下：

一种治疗肿瘤或炎症疾病的药物组合物，其由上述通式 (I) 所示的吡咯酰胺并吡啶酮类化合物，或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药与药学上可接受的载体组成。

本发明的另一目的是提供一种上述化合物的用途。实现上述目的的技术方案如下：

所述通式 (I) 所示的吡咯酰胺并吡啶酮类化合物，或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非

对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药用于制备治疗与 BRD、c-Myc 等蛋白活性或表达量相关的疾病的药物，特别是肿瘤、免疫性疾病和炎症性疾病的治疗药物。所述的肿瘤独立地选自非小细胞肺癌、小细胞肺癌、肺腺癌、肺鳞癌、乳腺癌、前列腺癌、肝癌、皮肤癌、胃癌、肠癌、胆管癌、脑癌、白血病、淋巴瘤、纤维瘤、肉瘤、基底细胞癌、胶质瘤、肾癌、黑色素瘤、骨癌、甲状腺癌、鼻咽癌、胰腺癌等。所述的免疫性疾病和炎症性疾病独立地选自移植器官的排斥反应、痛风、鼻炎、脱发、阿尔茨海默氏病、阑尾炎、动脉粥样硬化、哮喘、关节炎、过敏性皮炎、贝切特氏病、大疱性皮肤病、胆囊炎、慢性特发性血小板减少性紫癜、慢性阻塞性肺病、肝硬化、退行性关节病、皮炎、皮炎、湿疹、肠炎、脑炎、胃炎、肾炎、桥本氏甲状腺炎、肝炎、垂体炎、炎性肠病、肠易激综合征、川崎病、脑脊膜炎、多发性硬化、心肌炎、重症肌无力、蕈样真菌病、肌炎、肾炎、骨髓炎、胰腺炎、帕金森病、心包炎、恶性贫血、肺炎、原发性胆汁性硬化性胆管炎、结节性多动脉炎、银屑病、纤维化、红斑狼疮、组织移植排斥、甲状腺炎、I 型糖尿病、尿道炎、葡萄膜炎、血管炎、白癜风、瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症等。

本发明涉及具有通式 (I) 结构特征的吡咯酰胺并吡啶酮类化合物，可以抑制多种肿瘤细胞，尤其是能高效地杀死 BRD/c-Myc 等信号通路异常相关的肿瘤，比如白血病、前列腺癌等，是一类全新作用机制的治疗药物。

本发明还提供了一种药物组合物，其包含上述如式 I 所示的吡咯酰胺并吡啶酮类化合物，或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药，和药学上可接受的载体。所述的如式 I 所示吡咯酰胺并吡啶酮类化合物，或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药可为治疗有效量。

本发明还提供了一种上述如式 I 所示吡咯酰胺并吡啶酮类化合物，或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药、或者上述的药物组合物在制备 BRD 和/或 c-Myc 抑制剂中的应用。

本发明还提供了一种上述如式 I 所示吡咯酰胺并吡啶酮类化合物，或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药、或者上述的药物组合物在制备治疗或预防与 BRD 和/或 c-Myc 蛋白活性或表达量相关的疾病的药物中的应用。

上述如式 I 所示吡咯酰胺并吡啶酮类化合物，或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药、或者上述的药物组合物可以抑制多种肿瘤细胞，尤其是能高效地杀死 BRD/c-Myc 等信号通路异常相关的肿瘤，比如白血病、前列腺癌等。

本发明还提供了一种上述如式 I 所示吡咯酰胺并吡啶酮类化合物，或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药、或者上述的药物组合物在制备药物中的应用。所述的药物可为治疗或预防肿瘤和/或炎症性疾病的药物。

本发明还提供了一种治疗肿瘤和/或炎症性疾病的方法，其包括向患者施用治疗有效量的上述如式 I 所示吡咯酰胺并吡啶酮类化合物，或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药、或者上述的药物组合物。

所述的肿瘤独立地选自：非小细胞肺癌、小细胞肺癌、肺腺癌、肺鳞癌、乳腺癌、前列腺癌、肝癌、皮肤癌、胃癌、肠癌、胆管癌、脑癌、白血病、淋巴瘤、纤维瘤、肉瘤、基底细胞癌、胶质瘤、肾癌、黑色素瘤、骨癌、甲状腺癌、鼻咽癌、胰腺癌等。所述的免疫性疾病和炎症性疾病独立地选自移植器官的排斥反应、痛风、鼻炎、脱发、阿尔茨海默氏病、阑尾炎、动脉粥样硬化、哮喘、关节炎、过敏性皮炎、贝切特氏病、大疱性皮肤病、胆囊炎、慢性特发性血小板减少性紫癜、慢性阻塞性肺病、肝硬化、退行性关节病、皮炎、皮炎、湿疹、肠炎、脑炎、胃炎、肾炎、桥本氏甲状腺炎、肝炎、垂体炎、炎性肠病、肠易激综合征、川崎病、脑脊膜炎、多发性硬化、心肌炎、重症肌无力、蕈样真菌病、肌炎、肾炎、骨髓炎、胰腺炎、帕金森病、心包炎、恶性贫血、肺炎、原发性胆汁性硬化性胆管炎、结节性多动脉炎、银屑病、纤维化、红斑狼疮、组织移植排斥、甲状腺炎、I 型糖尿病、尿道炎、葡萄膜炎、血管炎、白癜风和瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症等。

应理解，在本发明范围内中，本发明的上述各技术特征和在下文(如实施例)中具体描述的各技术特征之间都可以互相组合、从而构成新的或优选的技术方案。限于篇幅在此不再一一累述。

在不违背本领域常识的基础上，上述各优选条件，可任意组合，即得本发明各较佳实例。

本发明所用试剂和原料均市售可得。

本发明的积极进步效果在于：本发明提供的式 I 结构特征的吡咯酰胺并吡啶酮类化合物，可以抑制多种肿瘤细胞，尤其是能高效地杀死 BRD/c-Myc 等信号通路异常相关的肿瘤，比如白血病、前列腺癌等，是一类全新作用机制的治疗药物。

具体实施方式

发明人经过长期而深入的研究，制备了一类具有式 I 所示结构新颖的化合物，并发现其具有较好的 BRD 酶抑制或降解活性，且所述的化合物在极低浓度(可低至 $\leq 10\text{nmol/L}$)下，即对 BRD 酶产生特异性抑制或降解作用，并且对 BRD/c-MYC 相关的细胞增殖抑制活性相当优异，因而可以用于治疗与 BRD/c-MYC 突变或表达量异常引起的相关疾病如肿瘤。基于上述发现，发明人完成了本发明。

术语

除非另有定义，否则本文所有科技术语具有的涵义与权利要求主题所属领域技术人员通常理解的涵义相同。除非另有说明，本文全文引用的所有专利、专利申请、公开材料通过引用方式整体并入本文。

应理解，上述简述和下文的详述为示例性且仅用于解释，而不对本发明主题作任何限制。在本申请中，除非另有具体说明，否则使用单数时也包括复数。必须注意，除非文中另有清楚的说明，否则在本说明书和权利要求书中所用的单数形式包括所指事物的复数形式。还应注意，除非另有说明，否则所用“或”、“或者”表示“和/或”。此外，所用术语“包括”以及其它形式，例如“包含”、“含”和“含有”并非限制性。

可在参考文献(包括 Carey and Sundberg "ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4TH ED." Vols. A (2000) and B (2001), Plenum Press, New York)中找到对标准化学术语的定义。除非另有说明，否则采

用本领域技术范围内的常规方法，如质谱、NMR、IR 和 UV/VIS 光谱法和药理学方法。除非提出具体定义，否则本文在分析化学、有机合成化学以及药物和药物化学的有关描述中采用的术语是本领域已知的。可在化学合成、化学分析、药物制备、制剂和递送，以及对患者的治疗中使用标准技术。例如，可利用厂商对试剂盒的使用说明，或者按照本领域公知的方式或本发明的说明来实施反应和进行纯化。通常可根据本说明书中引用和讨论的多个概要性和较具体的文献中的描述，按照本领域熟知的常规方法实施上述技术和方法。在本说明书中，可由本领域技术人员选择基团及其取代基以提供稳定的结构部分和化合物。

当通过从左向右书写的常规化学式描述取代基时，该取代基也同样包括从右向左书写结构式时所得到的在化学上等价的取代基。举例而言， $-\text{CH}_2\text{O}-$ 等同于 $-\text{OCH}_2-$ 。

本文所用的章节标题仅用于组织文章的目的，而不应被解释为对所述主题的限制。本申请中引用的所有文献或文献部分包括但不限于专利、专利申请、文章、书籍、操作手册和论文，均通过引用方式整体并入本文。

在本文中定义的某些化学基团前面通过简化符号来表示该基团中存在的碳原子总数。例如， C_{1-6} 烷基是指具有总共 1 至 6 个碳原子的如下文所定义的烷基。简化符号中的碳原子总数不包括可能存在于所述基团的取代基中的碳。

除前述以外，当用于本申请的说明书及权利要求书中时，除非另外特别指明，否则以下术语具有如下所示的含义。

在本申请中，术语“卤素”是指氟、氯、溴或碘；“羟基”是指 $-\text{OH}$ 基团；“羟基烷基”是指被羟基($-\text{OH}$)取代的如下文所定义的烷基；“羰基”是指 $-\text{C}(=\text{O})-$ 基团；“硝基”是指 $-\text{NO}_2$ ；“氰基”是指 $-\text{CN}$ ；“氨基”是指 $-\text{NH}_2$ ；“取代的氨基”是指被一个或两个如下文所定义的烷基、烷基羰基、芳烷基、杂芳烷基取代的氨基，例如，单烷基氨基、二烷基氨基、烷基酰氨基、芳烷基氨基、杂芳烷基氨基；“羧基”是指 $-\text{COOH}$ 。

在本申请中，作为基团或是其它基团的一部分（例如用在卤素取代的烷基等基团中），术语“烷基”意指仅由碳原子和氢原子组成、不含不饱和键、具有例如 1 至 12 个（优选为 1 至 8 个，更优选为 1 至 6 个）碳原子且通过单键与分子的其余部分连接的直链或支链的烃链基团。烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、2-甲基丁基、2,2-二甲基丙基、正己基、庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、辛基、壬基和癸基等。

在本申请中，作为基团或是其它基团的一部分，术语“烯基”意指仅由碳原子和氢原子组成、含有至少一个双键、具有例如 2 至 14 个（优选为 2 至 10 个，更优选为 2 至 6 个）碳原子且通过单键与分子的其余部分连接的直链或支链的烃链基团，例如但不限于乙烯基、丙烯基、烯丙基、丁-1-烯基、丁-2-烯基、戊-1-烯基、戊-1,4-二烯基等。

在本申请中，作为基团或是其它基团的一部分，术语“炔基”意指仅由碳原子和氢原子组成、含有至少一个三键和任选的一个或多个双键、具有例如 2 至 14 个（优选为 2 至 10 个，更优选为 2 至 6 个）碳原子且通过单键与分子的其余部分连接的直链或支链的烃链基团，例如但不限于乙炔基、丙-1-炔基、丁-1-炔基、戊-1-炔-4-炔基等。

在本申请中，作为基团或是其它基团的一部分，术语“环烷基”意指仅由碳原子和氢原子组成的稳定的非芳香族单环或多环烃基，其可包括稠合环体系、桥环体系或螺环体系，具有 3 至 15 个碳原子，优选具有 3 至 10 个碳原子，更优选具有 3 至 8 个碳原子，且其为饱和或不饱和并可经由任何适宜的碳原子通过单键与分子的其余部分连接。除非本说明书中另外特别指明，环烷基中的碳原子可以任选地被氧化。环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环辛基、1H-茚基、2,3-二氢化茚基、1,2,3,4-四氢-萘基、5,6,7,8-四氢-萘基、8,9-二氢-7H-苯并环庚烯-6-基、6,7,8,9-四氢-5H-苯并环庚烯基、5,6,7,8,9,10-六氢-苯并环辛烯基、茚基、二环[2.2.1]庚基、7,7-二甲基-二环[2.2.1]庚基、二环[2.2.1]庚烯基、二环[2.2.2]辛基、二环[3.1.1]庚基、二环[3.2.1]辛基、二环[2.2.2]辛烯基、二环[3.2.1]辛烯基、金刚烷基、八氢-4,7-亚甲基-1H-茚基和八氢-2,5-亚甲基-并环戊二烯基等。

在本申请中，作为基团或是其它基团的一部分，术语“杂环基”意指由 2 至 14 个碳原子以及 1 至 6 个选自氮、磷、氧和硫的杂原子组成的稳定的 3 元至 20 元非芳香族环状基团。除非本说明书中另外特别指明，否则杂环基可以为单环、双环、三环或更多环的环体系，其可包括稠合环体系、桥环体系或螺环体系；其杂环基中的氮、碳或硫原子可任选地被氧化；氮原子可任选地被季铵化；且杂环基可为部分或完全饱和。杂环基可以经由碳原子或者杂原子并通过单键与分子其余部分连接。在包含稠环的杂环基中，一个或多个环可以是下文所定义的芳基或杂芳基，条件是与分子其余部分的连接点为非芳香族环原子。就本发明的目的而言，杂环基优选为包含 1 至 3 个选自氮、氧和硫的杂原子的稳定的 4 元至 11 元非芳香性单环、双环、桥环或螺环基团，更优选为包含 1 至 3 个选自氮、氧和硫的杂原子的稳定的 4 元至 8 元非芳香性单环、双环、桥环或螺环基团。杂环基的实例包括但不限于：吡咯烷基、吗啉基、哌嗪基、高哌嗪基、哌啶基、硫代吗啉基、2,7-二氮杂-螺[3.5]壬烷-7-基、2-氧杂-6-氮杂-螺[3.3]庚烷-6-基、2,5-二氮杂-双环[2.2.1]庚烷-2-基、氮杂环丁烷基、吡喃基、四氢吡喃基、噻喃基、四氢呋喃基、噁喃基、二氧环戊基、四氢异喹啉基、十氢异喹啉基、咪唑啉基、咪唑烷基、喹啉基、噻唑烷基、异噻唑烷基、异噁唑烷基、二氢吡啶基、八氢吡啶基、八氢异吡啶基、吡咯烷基、吡唑烷基、邻苯二甲酰亚氨基等。

在本申请中，作为基团或是其它基团的一部分，术语“芳基”意指具有 6 至 18 个碳原子（优选具有 6 至 10 个碳原子）的共轭烃环体系基团。就本发明的目的而言，芳基可以为单环、双环、三环或更多环的环体系，还可以与上文所定义的环烷基或杂环基稠合，条件是芳基经由芳香环上的原子通过单键与分子的其余部分连接。芳基的实例包括但不限于苯基、萘基、蒽基、菲基、茚基、2,3-二氢-1H-异吡啶基、2-苯并噁唑啉酮、2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮-7-基等。

在本申请中，术语“芳基烷基”是指被上文所定义的芳基所取代的上文所定义的烷基。

在本申请中，作为基团或是其它基团的一部分，术语“杂芳基”意指环内具有 1 至 15 个碳原子（优选具有 1 至 10 个碳原子）和 1 至 6 个选自氮、氧和硫的杂原子的 5 元至 16 元共轭环系基团。除非本说明书中另外特别指明，否则杂芳基可为单环、双环、三环或更多环的环体系，还可以与上文所定义的环烷基或杂环基稠合，条件是杂芳基经由芳香环上的原子通过单键与分子的其余部分连接。杂芳基

中的氮、碳或硫原子可任选地被氧化；氮原子可任选地被季铵化。就本发明的目的而言，杂芳基优选为包含 1 至 5 个选自氮、氧和硫的杂原子的稳定的 5 元至 12 元芳香性基团，更优选为包含 1 至 4 个选自氮、氧和硫的杂原子的稳定的 5 元至 10 元芳香性基团或者包含 1 至 3 个选自氮、氧和硫的杂原子的 5 元至 6 元芳香性基团。杂芳基的实例包括但不限于噻吩基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、噁唑基、噁二唑基、异噁唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、苯并咪唑基、苯并吡唑基、吲哚基、呋喃基、吡咯基、三唑基、四唑基、三嗪基、𫍇𫍇基、异𫍇𫍇基、𫍇𫍇基、苯并𫍇𫍇基、𫍇𫍇基、菲啶基、菲咯啉基、吡啶基、吩嗪基、异噻唑基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、噻三唑基、噻𫍇基、噻𫍇基、苯硫基、中氮茛基、邻二氮杂菲基、异噻唑基、吩噻基、吩噻基、4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩基、蔡并吡啶基、[1,2,4]三唑并[4,3-b]噻唑、[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪、[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶、[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶、咪唑并[1,2-a]吡啶、咪唑并[1,2-b]噻唑、咪唑并[1,2-a]吡嗪等。

在本申请中，术语“杂芳基烷基”是指被上文所定义的杂芳基所取代的上文所定义的烷基。

在本申请中，“任选的”或“任选地”表示随后描述的事件或状况可能发生也可能不发生，且该描述同时包括该事件或状况发生和不发生的情况。例如，“任选地被取代的芳基”表示芳基被取代或未被取代，且该描述同时包括被取代的芳基与未被取代的芳基。

本文所用术语“部分”、“结构部分”、“化学部分”、“基团”、“化学基团”是指分子中的特定片段或官能团。化学部分通常被认为是嵌入或附加到分子上的化学实体。

“立体异构体”是指由相同原子组成，通过相同的键键合，但具有不同三维结构的化合物。本发明将涵盖各种立体异构体及其混合物。

当本发明的化合物中含有烯双键时，除非另有说明，否则本发明的化合物旨在包含 E-和 Z-几何异构体。

“互变异构体”是指质子从分子的一个原子转移至相同分子的另一个原子而形成的异构体。本发明的化合物的所有互变异构形式也将包含在本发明的范围内。

本发明的化合物或其药学上可接受的盐可能含有一个或多个手性碳原子，且因此可产生对映异构体、非对映异构体及其它立体异构形式。每个手性碳原子可以基于立体化学而被定义为(R)-或(S)-。本发明旨在包括所有可能的异构体，以及其外消旋体和光学纯形式。本发明的化合物的制备可以选择外消旋体、非对映异构体或对映异构体作为原料或中间体。光学活性的异构体可以使用手性合成子或手性试剂来制备，或者使用常规技术进行拆分，例如采用结晶以及手性色谱等方法。

制备/分离个别异构体的常规技术包括由合适的光学纯前体的手性合成，或者使用例如手性高效液相色谱法拆分外消旋体（或盐或衍生物的外消旋体），例如可参见 Gerald Gübitz and Martin G. Schmid (Eds.), *Chiral Separations, Methods and Protocols, Methods in Molecular Biology*, Vol. 243, 2004; A.M. Stalcup, *Chiral Separations*, *Annu. Rev. Anal. Chem.* 3:341-63, 2010; Fumiss et al. (eds.), *VOGEL'S ENCYCLOPEDIA OF PRACTICAL ORGANIC CHEMISTRY* 5.sup.TH ED., Longman Scientific and Technical Ltd., Essex, 1991, 809-816; Heller, *Acc. Chem. Res.* 1990, 23, 128。

在本申请中，术语“药学上可接受的盐”包括药学上可接受的酸加成盐和药学上可接受的碱加成盐。

“药学上可接受的酸加成盐”是指能够保留游离碱的生物有效性而无其它副作用的，与无机酸或有机酸所形成的盐。无机酸盐包括但不限于盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐等；有机酸盐包括但不限于甲酸盐、乙酸盐、2,2-二氯乙酸盐、三氟乙酸盐、丙酸盐、己酸盐、辛酸盐、癸酸盐、十一碳烯酸盐、乙醇酸盐、葡萄糖酸盐、乳酸盐、癸二酸盐、己二酸盐、戊二酸盐、丙二酸盐、草酸盐、马来酸盐、琥珀酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、棕榈酸盐、硬脂酸盐、油酸盐、肉桂酸盐、月桂酸盐、苹果酸盐、谷氨酸盐、焦谷氨酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、甲磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、海藻酸盐、抗坏血酸盐、水杨酸盐、4-氨基水杨酸盐、萘二磺酸盐等。这些盐可通过本专业已知的方法制备。

“药学上可接受的碱加成盐”是指能够保持游离酸的生物有效性而无其它副作用的、与无机碱或有机碱所形成的盐。衍生自无机碱的盐包括但不限于钠盐、钾盐、锂盐、铵盐、钙盐、镁盐、铁盐、锌盐、铜盐、锰盐、铝盐等。优选的无机盐为铵盐、钠盐、钾盐、钙盐及镁盐。衍生自有机碱的盐包括但不限于以下的盐：伯胺类、仲胺类及叔胺类，被取代的胺类，包括天然的被取代胺类、环状胺类及碱性离子交换树脂，例如氨、异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、二甲基乙醇胺、2-二甲氨基乙醇、2-二乙氨基乙醇、二环己胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、胆碱、甜菜碱、乙二胺、葡萄糖胺、甲基葡萄糖胺、可可碱、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶、聚胺树脂等。优选的有机碱包括异丙胺、二乙胺、乙醇胺、三甲胺、二环己基胺、胆碱及咖啡因。这些盐可通过本专业已知的方法制备。

“多晶型物”是指本发明的某些化合物在固体状态下由于存在两种或两种以上不同分子排列而产生的不同固体结晶相。本发明的某些化合物可以存在多于一种晶型，本发明旨在包括各种晶型及其混合物。

通常，结晶化作用会产生本发明化合物的溶剂化物。本发明中使用的术语“溶剂化物”是指包含一个或多个本发明化合物分子与一个或多个溶剂分子的聚集体。溶剂可以是水，该情况下的溶剂化物为水合物。或者，溶剂可以是有机溶剂。因此，本发明的化合物可以以水合物存在，包括单水合物、二水合物、半水合物、倍半水合物、三水合物、四水合物等，以及相应的溶剂化形式。本发明化合物可形成真实的溶剂化物，但在某些情况下，也可以仅保留不定的水或者水加上部分不定溶剂的混合物。本发明的化合物可以在溶剂中反应或者从溶剂中沉淀析出或结晶出来。本发明化合物的溶剂化物也包含在本发明的范围之内。

本发明还包括上述化合物的前药。在本申请中，术语“前药”表示可在生理学条件下或通过溶剂分解而被转化成本发明的生物活性化合物的化合物。因此，术语“前药”是指本发明的化合物的药学上可接受的代谢前体。当被给予有需要的个体时，前药可以不具有活性，但在体内被转化成本发明的活性化合物。前药通常在体内迅速转化，而产生本发明的母体化合物，例如通过在血液中水解来实现。前药化合物通常在哺乳动物生物体内提供溶解度、组织相容性或缓释的优点。前药包括已知的氨基保护基和羧基保护基。具体的前药制备方法可参照 Saulnier, M. G., et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 1994, 4,

1985-1990; Greenwald, R. B., et al., J. Med. Chem. 2000, 43, 475。

在本申请中,“药物组合物”是指本发明化合物与本领域通常接受的用于将生物活性化合物输送至哺乳动物(例如人)的介质的制剂。该介质包括药学上可接受的载体。药物组合物的目的是促进生物体的给药,利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

本文所用术语“药学上可接受的”是指不影响本发明化合物的生物活性或性质的物质(如载体或稀释剂),并且相对无毒,即该物质可施用于个体而不造成不良的生物反应或以不良方式与组合物中包含的任意组分相互作用。

在本申请中,“药学上可接受的载体”包括但不限于任何被相关的政府管理部门许可为可接受供人类或家畜使用的佐剂、载体、赋形剂、助流剂、增甜剂、稀释剂、防腐剂、染料/着色剂、矫味剂、表面活性剂、润湿剂、分散剂、助悬剂、稳定剂、等渗剂、溶剂或乳化剂。

本发明所述“肿瘤”,“细胞增殖异常相关疾病”等包括但不限于白血病、胃肠间质瘤、组织细胞性淋巴瘤、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、胰腺癌、肺鳞癌、肺腺癌、乳腺癌、前列腺癌、肝癌、皮肤癌、上皮细胞癌、宫颈癌、卵巢癌、肠癌、鼻咽癌、脑癌、骨癌、食道癌、黑色素瘤、肾癌、口腔癌等疾病。

本文所用术语“预防的”、“预防”和“防止”包括使病患减少疾病或病症的发生或恶化的可能性。

本文所用的术语“治疗”和其它类似的同义词包括以下含义:

(i) 预防疾病或病症在哺乳动物中出现,特别是当这类哺乳动物易患有该疾病或病症,但尚未被诊断为已患有该疾病或病症时;

(ii) 抑制疾病或病症,即遏制其发展;

(iii) 缓解疾病或病症,即,使该疾病或病症的状态消退;或者

(iv) 减轻该疾病或病症所造成的症状。

本文所使用术语“有效量”、“治疗有效量”或“药学有效量”是指服用后足以在某种程度上缓解所治疗的疾病或病症的一个或多个症状的至少一种药剂或化合物的量。其结果可以为迹象、症状或病因的消减和/或缓解,或生物系统的任何其它所需变化。例如,用于治疗的“有效量”是在临床上提供显著的病症缓解效果所需的包含本文公开化合物的组合物的量。可使用诸如剂量递增试验的技术测定适合于任意个体病例中的有效量。

本文所用术语“服用”、“施用”、“给药”等是指能够将化合物或组合物递送到进行生物作用的所需位点的方法。这些方法包括但不限于口服途径、经十二指肠途径、胃肠外注射(包括静脉内、皮下、腹膜内、肌内、动脉内注射或输注)、局部给药和经直肠给药。本领域技术人员熟知可用于本文所述化合物和方法的施用技术,例如在 Goodman and Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, current ed.; Pergamon; and Remington's, *Pharmaceutical Sciences* (current edition), Mack Publishing Co., Easton, Pa 中讨论的那些。在优选的实施方案中,本文讨论的化合物和组合物通过口服施用。

本文所使用术语“药物组合”、“药物联用”、“联合用药”、“施用其它治疗”、“施用其它治疗剂”等是指通过混合或组合不止一种活性成分而获得的药物治疗,其包括活性成分的固定和不固定组合。术语

“固定组合”是指以单个实体或单个剂型的形式向患者同时施用至少一种本文所述的化合物和至少一种协同药剂。术语“不固定组合”是指以单独实体的形式向患者同时施用、合用或以可变的间隔时间顺次施用至少一种本文所述的化合物和至少一种协同制剂。这些也应用到鸡尾酒疗法中，例如施用三种或更多种活性成分。

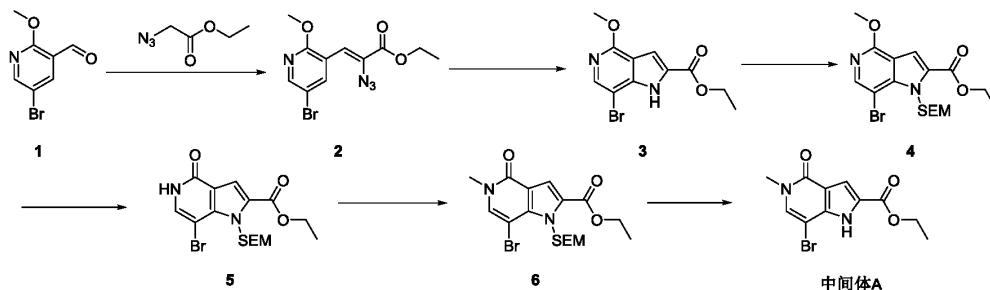
本领域技术人员还应当理解，在下文所述的方法中，中间体化合物官能团可能需要由适当的保护基保护。这样的官能团包括羟基、氨基、巯基及羧酸。合适的羟基保护基包括三烷基甲硅烷基或二芳基烷基甲硅烷基（例如叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基或三甲基甲硅烷基）、四氢吡喃基、苄基等。合适的氨基、脒基及胍基的保护基包括叔丁氧羰基、苄氧羰基等。合适的巯基保护基包括-C(O)-R”（其中 R”为烷基、芳基或芳烷基）、对甲氧基苄基、三苯甲基等。合适的羧基保护基包括烷基、芳基或芳烷基酯类。

保护基可根据本领域技术人员已知的和如本文所述的标准技术来引入和除去。保护基的使用详述于 Greene, T. W. 与 P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, (1999), 4th Ed., Wiley 中。保护基还可为聚合物树脂。

本领域技术人员可以理解，根据本领域中使用的惯例，本申请描述基团的结构式中所使用的“”是指，相应的基团通过该位点与化合物中的其它片段、基团进行连接。

下面通过实施例的方式进一步说明本发明，但并不因此将本发明限制在所述的实施例范围之中。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，按照常规方法和条件，或按照商品说明书选择。

中间体 A 制备



第一步：将化合物 **1** (4 g, 18.6 mmol) 和叠氮乙酸乙酯 (5.97 g, 46.3 mmol) 溶于无水乙醇 (200 mL)，向其加入乙醇钠 (3.14 g, 46.2 mmol)，室温下反应过夜。反应液加入冷水，乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥有机相，过滤，浓缩，残余物经硅胶柱层析纯化得到化合物 **2** (1.8 g, 白色固体)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.60 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.39 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 1.41 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

第二步：将化合物 **2** (1.8 g, 5.5 mmol) 溶于甲苯 (100 mL)，加热至 135 度下反应过夜。反应液浓缩蒸干，得到粗产品 **3** (1.5 g, 黄色固体)，直接用于下一步反应。LC-MS: m/z 297.0 [M-H]⁺。

第三步：将化合物 **3** (1.0 g, 粗品) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 DMF (15 mL) 中，依次加入碳酸钾 (922 mg, 6.68 mmol) 和 2-(三甲硅烷基)乙氧甲基氯 SEMCl (665 mg, 4.0 mmol)，室温下反应过夜。

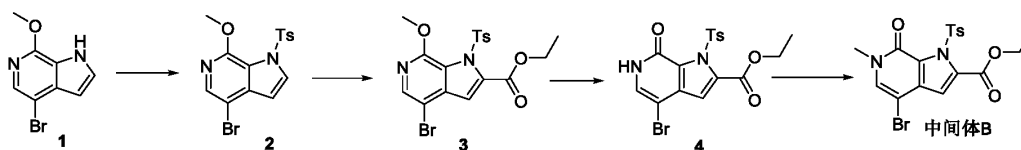
加入饱和氯化铵溶液，乙酸乙酯萃取，浓缩有机相，残余物经硅胶柱层析纯化得到化合物 **4** (0.6 g, 无色油状物)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ8.11 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.45 (s, 2H), 4.45 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.14 (s, 3H), 3.60 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 1.48 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.95 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 0.01 (s, 9H)。

第四步：将化合物 **4** (0.6 g, 1.4 mmol) 溶于乙腈 (30 mL)，加入碘化钠 (315 mg, 2.1 mmol) 和三甲基氯硅烷 TMSCl (227 mg, 2.1 mmol)，室温下反应 1 h 后，加热至 65 度反应 3 h。反应液浓缩，加入硫代硫酸钠溶液，二氯甲烷萃取，有机相浓缩得到化合物 **5** (0.5 g, 白色固体)。LC-MS: m/z 415.1 [M+H]⁺。

第五步：将化合物 **5** (0.5 g, 1.2 mmol) 溶于 DMF (20 mL) 中，依次加入碳酸铯 (782 mg, 2.4 mmol) 和碘甲烷 (256 mg, 1.8 mmol)，室温下反应过夜。加入饱和氯化铵溶液，二氯甲烷萃取，有机相浓缩，残余物经硅胶柱层析纯化得到化合物 **6** (320 mg, 白色固体)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ7.70 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.37 (s, 2H), 4.40 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.60 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 1.44 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.94 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 0.01 (s, 9H)。

第六步：将化合物 **6** (320 mg, 0.75 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中，加入三氟乙酸 (2 mL)，室温下反应 5 h。反应液浓缩，加入饱和碳酸氢钠溶液，二氯甲烷萃取，有机相浓缩得到中间体 A (200 mg, 白色固体)。LC-MS: m/z 299.0/301.0 [M+H]⁺/[M+H+2]⁺。

中间体 B 制备



第一步：将化合物 **1** (3.8 g, 16.8 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (DMF) (50 mL) 中，降温到 0 度，分批加入钠氢 (60% 在矿物油中, 1.0 g, 24 mmol)。加完后继续搅拌 30 分钟，然后加入对甲苯磺酰氯 (4.8 g, 25 mmol)，室温搅拌过夜。加入冰水 (200 mL) 淬灭反应，析出固体过滤得到化合物 **2** (5.0 g, 黄色固体)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ8.18 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.39 (s, 3H)。LC-MS: m/z 380.9 [M+H]⁺。

第二步：将化合物 **2** (380 mg, 1.0 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL)，干冰丙酮浴降温到 -70 度。滴加二异丙基胺基锂 LDA (2M, 1mL, 2.0 mmol)，继续搅拌 30 分钟，在 -50 度下滴加氯甲酸乙酯 (162 mg, 1.5 mmol)，保持 -50 度反应 2 小时。饱和氯化铵溶液淬灭反应，乙酸乙酯萃取，有机相浓缩得粗产品。粗产品用甲醇打浆得到化合物 **3** (400 mg, 黄色固体)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ8.26 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.08 (s, 1H), 4.48 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.45 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。LC-MS: m/z 453.0 [M+H]⁺。

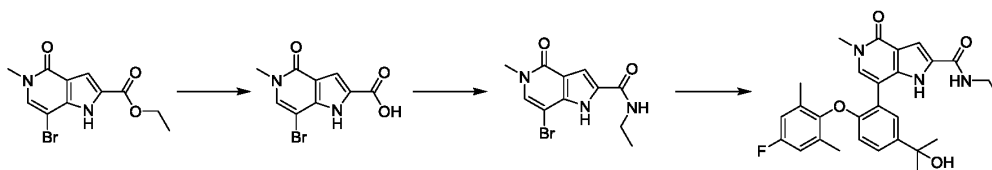
第三步：将化合物 **3** (1.3 g, 2.9 mmol)，碘化钠 (645 mg, 4.3 mmol) 溶于乙腈 (50 mL)，室温下加入三甲基氯硅烷 (465 mg, 4.3 mmol)，搅拌 1 小时后加入 0.2 mL 水，升温到 70 度反应 2 小时。降至室温后过滤，滤液浓缩得到化合物 **4** (1.3 g, 粗品, 黄色固体)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ8.32

(d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.99 (s, 1H), 4.48 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.45 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LC-MS: m/z 438.9 [M+H]⁺.

第四步: 将化合物 4 (1.3 g, 粗品) 溶于 DMF (5 mL), 加入碳酸铯 (1.3 g, 3.9 mmol) 和碘甲烷 (550 mg, 3.9 mmol)。室温搅拌过夜后加入水, 用乙酸乙酯萃取。有机相干燥, 浓缩, 残余物经硅胶柱层析纯化得到中间体 B (1.2 g, 白色固体)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.48 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.26 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.46 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.56 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.44 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。LC-MS: m/z 453.0 [M+H]⁺。

实施例制备

实施例 1: N-乙基-7-(2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙基-2-基)苯基)-5-甲基-4-氧-4,5-二氢-1H-吡咯[3,2-c]吡啶-2-酰胺

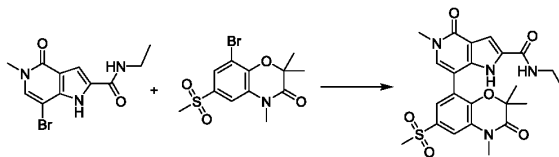


第一步: 将中间体 A (100 mg, 0.34 mmol) 溶于乙醇 (10 mL) 中, 加入水 (5 mL) 和氢氧化钠 (53 mg, 1.32 mmol), 加热至 80 度下反应 4 h。反应液浓缩除去大部分乙醇, 加入少量水, 稀盐酸调 pH 值至 3~4, 冷冻干燥得到 7-溴-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-1H-吡咯[3,2-c]吡啶-2-羧酸 (90 mg, 白色固体)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13.13 (brs, 1H), 12.39 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 3.46 (s, 3H)。

第二步: 将 7-溴-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-1H-吡咯[3,2-c]吡啶-2-羧酸 (90 mg, 0.33 mmol) 溶于 DMF (5 mL) 中, 依次加入乙胺盐酸盐 (54 mg, 0.67 mmol) 和 N,N-异丙基乙基二胺 DIEA (213 mg, 1.65 mmol), 再加入 2-(7-氮杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 HATU (250 mg, 0.66 mmol), 室温下反应过夜。加入饱和氯化铵溶液, 二氯甲烷萃取, 有机相浓缩, 残余物柱层析纯化得到 7-溴-N-乙基-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-1H-吡咯[3,2-c]吡啶-2-酰胺 (50 mg, 白色固体)。LC-MS: m/z 298.0 [M+H]⁺。

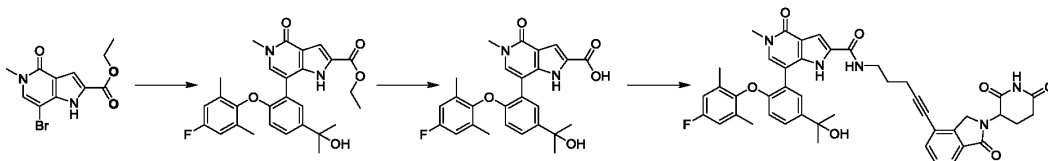
第三步: 将 7-溴-N-乙基-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-1H-吡咯[3,2-c]吡啶-2-酰胺 (40 mg, 0.13 mmol) 和 (2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙基-2-基)苯基)硼酸 (51 mg, 0.16 mmol) 溶于 DMF (10 mL) 中, 依次加入碳酸铯 (131 mg, 0.40 mmol) 和 1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钯 Pd(dppf)Cl₂ (20 mg, 0.027 mmol), 氮气保护下, 加热至 100 度反应过夜。降到室温后加入饱和氯化铵溶液, 二氯甲烷萃取, 有机相浓缩, 残余物制备色谱纯化得到化合物 N-乙基-7-(2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙基-2-基)苯基)-5-甲基-4-氧-4,5-二氢-1H-吡咯[3,2-c]吡啶-2-酰胺 (15 mg, 白色固体)。LC-MS (M+H) 492.2。¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ 10.85(s, 1H), 8.36(t, J=5.6Hz, 1H), 7.50(d, J=2.4Hz, 1H), 7.46(s, 1H), 7.37(dd, J=2.4, 8.8Hz, 1H), 7.27(s, 1H), 6.97(d, J=9.2Hz, 2H), 6.32(d, J=8.8Hz, 1H), 4.98(s, 1H), 3.54(s, 3H), 3.22-3.27(m, 2H), 2.03(s, 6H), 1.45(s, 6H), 1.10(t, J=7.2Hz, 3H)。

实施例 2: N-乙基-5-甲基-4-氧-7-(2,2,4-三甲基-6-(甲基磺基)-3-氧-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)-4,5-二氢-1H-吡咯[3,2-c]吡啶-2-酰胺



在氮气保护下,将 8-溴-2,2,4-三甲基-6-(甲基磺基)-2H-苯并[b][1,4]噻唑-3(4H)-酮(35 mg, 0.1 mmol)溶于 DMF (3 mL),加入双联频哪醇硼酯(51 mg, 0.2 mmol),碳酸铯(98 mg, 0.3 mmol)和 Pd(dppf)Cl₂(7 mg, 0.01 mmol),升温至 110 度搅拌 2 小时,然后加入 7-溴-N-乙基-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-1H-吡咯[3,2-c]吡啶-2-酰胺(30 mg, 0.1 mmol),继续搅拌过夜。降至室温,加水,二氯甲烷 DCM 萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,浓缩,制备色谱纯化得到 N-乙基-5-甲基-4-氧-7-(2,2,4-三甲基-6-(甲基磺基)-3-氧-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噻唑-8-基)-4,5-二氢-1H-吡咯[2,3-c]吡啶-2-酰胺(3.6 mg, 白色固体)。LC-MS (M+H) 487.1。 ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 11.29 (br, 1H), 7.74(d, J=2.0Hz, 1H), 7.53(d, J=2.0Hz, 1H), 7.09-7.12(m, 2H), 6.72(s, 1H), 3.75(s, 3H), 3.53(q, J=7.2Hz, 2H), 3.48(s, 3H), 3.14(s, 3H), 1.47(s, 6H), 1.26(t, J=7.2Hz, 3H)。

实施例 3: N-(5-(2-(2,6-二氧哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)戊-4-炔-1-基)-7-(2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙基-2-基)苯基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-1H-吡咯[3,2-c]吡啶-2-酰胺



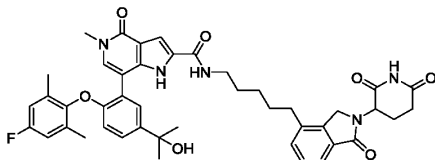
第一步: 将中间体 A (500 mg, 1.68 mmol) 和 2-(4-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基)丙烷-2-醇溶于 DMF (10 mL) 中,加入碳酸铯 Cs₂CO₃ (1.6 g, 4.91 mmol) 和 Pd(dppf)Cl₂ (245 mg, 0.33 mmol), 氮气保护下,升温至 100 度反应过夜。直接浓缩,剩余物柱层析纯化得到 7-(2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙基-2-基)苯基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-1H-吡咯[3,2-c]吡啶-2-羧酸乙酯(420 mg, 白色固体)。LC-MS: m/z 493.5 [M+H]⁺。

第二步: 将氢氧化钠 NaOH (136 mg, 1.68 mmol) 加入到 7-(2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙基-2-基)苯基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-1H-吡咯[3,2-c]吡啶-2-羧酸乙酯(420 mg, 0.85 mmol) 的乙醇/水(10mL, 体积比 1: 1) 溶液中。室温反应过夜。旋除大部分乙醇,加水稀释,调节 pH 至酸性,乙酸乙酯萃取,有机相干燥,浓缩得到 7-(2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙基-2-基)苯基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-1H-吡咯[3,2-c]吡啶-2-羧酸(230 mg, 白色固体)。LC-MS: m/z 465.3 [M+H]⁺。

第三步: 将 7-(2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙基-2-基)苯基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-1H-吡咯[3,2-c]吡啶-2-羧酸(28 mg, 0.060 mmol) 和 3-(4-(5-氨基戊-1-炔-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐(18 mg, 0.050 mmol) 溶于 DCM (2 mL) 中,加入 DIEA (36 mg, 0.28 mmol) 和 1-正丙基磷酸酐 T₃P (88 mg, 0.28 mmol), 室温搅拌反应 2 小时。直接浓缩,剩余物中性制备色谱纯化得到 N-(5-(2-(2,6-二氧哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)戊-4-炔-1-基)-7-(2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙基-2-基)苯基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-1H-吡咯[3,2-c]吡啶-2-酰胺(3 mg, 白色固体)。LC-

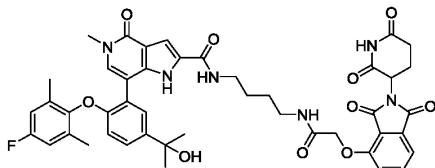
MS (M+H) 772.6. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 9.57(s, 1H), 8.63(s, 1H), 7.71(d, J=6.4Hz, 1H), 7.63(s, 1H), 7.23-7.52(m, 4H), 6.76(d, J=8.8Hz, 2H), 6.41(d, J=8.8Hz, 1H), 5.17(br s, 1H), 4.25-4.60(m, 2H), 3.55-3.72(m, 5H), 2.79(br s, 2H), 2.57(br s, 2H), 1.96-2.17(m, 10H), 1.61(s, 6H)。

实施例 4: N-(5-(2-(2,6-二氧哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)戊基)-7-(2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙基-2-基)苯基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-1H-吡咯[3,2-c]吡啶-2-酰胺



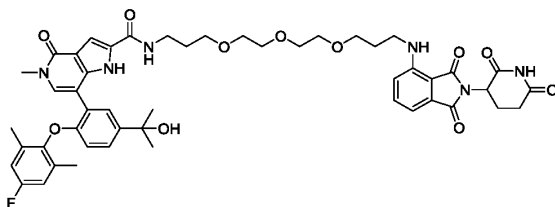
以 3-(4-(5-氨基戊基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮为原料,操作同实施例 3。LC-MS(M+H) 776.6. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 9.67(s, 1H), 9.49(s, 1H), 7.72(d, J=7.2Hz, 1H), 7.58(d, J=2.0Hz, 1H), 7.51(s, 1H), 7.26-7.45(m, 4H), 6.78(d, J=8.8Hz, 2H), 6.57(t, J=5.6Hz, 1H), 6.44(d, J=8.4Hz, 1H), 5.27-5.35(m, 1H), 4.50(d, J=15.6Hz, 1H), 4.28(d, J=16.0Hz, 1H), 3.60-3.72(m, 5H), 3.10-3.15(m, 1H), 2.83-2.87(m, 2H), 2.71-2.76(m, 1H), 2.53-2.58(m, 1H), 2.04-2.35(m, 11H), 1.48-1.60(m, 8H)。

实施例 5: N-(4-(2-((2-(2,6-二氧哌啶-3-基)-1,3-二氧异吲哚啉-4-基)氧代)乙酰胺基)丁基)-7-(2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙基-2-基)苯基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-1H-吡咯[3,2-c]吡啶-2-酰胺



以 N-(4-氨基丁基)-2-((2-(2,6-二氧哌啶-3-基)-1,3-二氧异吲哚啉-4-基)氧代)乙酰胺为原料,操作同实施例 3。LC-MS (M+H) 849.5. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 9.87(br s, 1H), 9.53(s, 1H), 7.53-7.75(m, 4H), 7.20-7.33(m, 3H), 6.85(br s, 1H), 6.77(d, J=8.8Hz, 2H), 6.42(d, J=8.4Hz, 1H), 4.93-4.98(m, 1H), 4.61-4.66(m, 2H), 3.68(s, 3H), 3.34-3.57(m, 4H), 2.68-2.86(m, 3H), 2.30-2.34(m, 1H), 1.90-2.15(m, 8H), 1.49-1.60(m, 8H)。

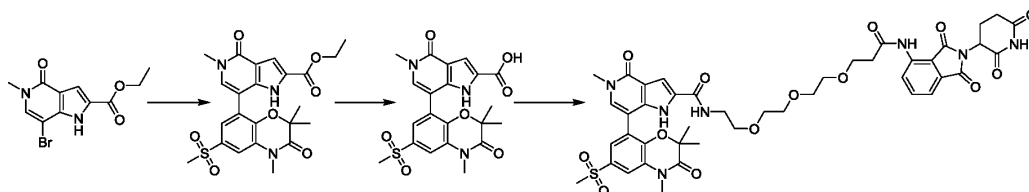
实施例 6: N-(3-(2-(2-(3-((2-(2,6-二氧哌啶-3-基)-1,3-二氧异吲哚啉-4-基)氨基)丙氧基)乙氧基)乙氧基)丙基)氨基)-2-(2,6-二氧哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮盐酸盐为原料,操作同实施例 3。LC-MS (M+H) 923.7. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 9.47(br s, 1H),



以 4-((3-(2-(2-(3-氨基丙氧基)乙氧基)乙氧基)丙基)氨基)-2-(2,6-二氧哌啶-3-基)异吲哚啉-1,3-二酮盐酸盐为原料,操作同实施例 3。LC-MS (M+H) 923.7. ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 9.47(br s, 1H),

8.72(s, 1H), 7.56(d, J=2.0Hz, 1H), 7.43(t, J=8.0Hz, 1H), 7.23-7.34(m, 2H), 7.04(d, J=7.2Hz, 1H), 6.87(d, J=8.4Hz, 1H), 6.77(d, J=8.8Hz, 2H), 6.41-6.45(m, 2H), 4.87-4.91(m, 1H), 3.48-3.79(m, 17H), 3.34-3.36(m, 2H), 2.70-2.88(m, 3H), 2.26(br s, 1H), 2.10(s, 6H), 1.81-1.89(m, 4H), 1.59(s, 6H)。

实施例 7: N-(2-(2-(2-(3-((2-(2,6-二氧哌啶-3-基)-1,3-二氧异吲哚啉-4-基)氨基)-3-氧正丙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)-5-甲基-4-氧-7-(2,2,4-三甲基-6-(甲基磺基)-3-氧-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)-4,5-二氢-1H-吡咯[3,2-c]吡啶-2-酰胺

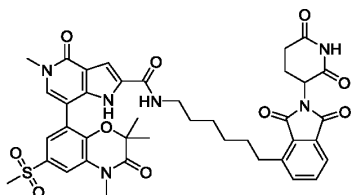


第一步: 氮气保护下, 将 8-溴-2,2,4-三甲基-6-(甲基磺基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮 (0.77 g, 2.2 mmol) 溶于 DMF (20 mL), 加入双联频哪醇硼酯 (1.1 g, 4.4 mmol), 碳酸铯 (2.1 g, 6.4 mmol) 和 Pd(dppf)Cl₂ (160 mg, 0.22 mmol), 升温至 110 度搅拌 2 小时, 然后加入中间体 A (1.0 g, 2.2 mmol), 继续搅拌过夜。降至室温, 加水, DCM 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 硅胶柱层析纯化得到 5-甲基-4-氧代-7-(2,2,4-三甲基-6-(甲基磺基)-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)-4,5-二氢-1H-吡咯[3,2-c]吡啶-2-羧酸乙酯 (212 mg, 白色固体)。LC-MS: m/z 642.2 [M-H]⁺。

第二步: 将氢氧化钠 (27 mg, 0.67 mmol) 加入到第一步所得产物 (212 mg, 0.33 mmol) 的乙醇/水 (10mL, 体积比 1: 1) 溶液中。室温反应过夜。旋除大部分乙醇, 加水稀释, 调节 pH 至酸性, 乙酸乙酯萃取, 有机相干燥, 浓缩得到 5-甲基-4-氧代-7-(2,2,4-三甲基-6-(甲基磺基)-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)-4,5-二氢-1H-吡咯[3,2-c]吡啶-2-羧酸 (130 mg, 白色固体)。LC-MS: m/z 460.2 [M+H]⁺。

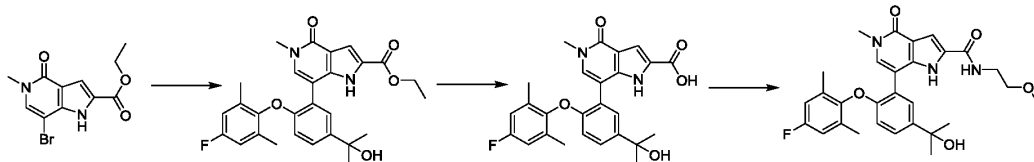
第三步: 将第二步所得产物 (46 mg, 0.10 mmol) 和 3-(2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙氧基)-N-(2-(2,6-二氧哌啶-3-基)-1,3-二氧异吲哚啉-4-基)丙酰胺 (48 mg, 0.10 mmol) 溶于 DCM (2 mL) 中, 加入 DIEA (26 mg, 0.20 mmol) 和 T₃P (63 mg, 0.20 mmol), 室温搅拌反应 2 小时。直接浓缩, 剩余物中性制备色谱纯化得到 N-(2-(2-(2-(3-((2-(2,6-二氧哌啶-3-基)-1,3-二氧异吲哚啉-4-基)氨基)-3-氧正丙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)-5-甲基-4-氧-7-(2,2,4-三甲基-6-(甲基磺基)-3-氧-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)-4,5-二氢-1H-吡咯[3,2-c]吡啶-2-酰胺 (5 mg, 白色固体)。LC-MS (M+H) 918.3。

实施例 8: N-(6-(2-(2,6-二氧哌啶-3-基)-1,3-二氧异吲哚啉-4-基)正己基)-6-甲基-7-氧-4-(2,2,4-三甲基-6-(甲基磺基)-3-氧-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-8-基)-6,7-二氢-1H-吡咯[2,3-c]吡啶-2-酰胺



以 4-(6-氨基正己基)-2-(2,6-二氧嘧啶-3-基) 异吲哚啉-1,3-二酮为原料, 操作同实施例 7。LC-MS (M+H) 799.3。

实施例 9: 7-(2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙基-2-基)苯基)-N-(2-甲氧乙基)-5-甲基-4-氧-4,5-二氢-1H-吡咯[3,2-c]吡啶-2-酰胺

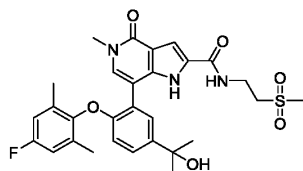


第一步: 将中间体 A (700 mg, 2.35 mmol), 2-(4-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基)丙烷-2-醇 (1.1 g, 2.75 mmol), 碳酸铯 (2.3 g, 7.06 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (400 mg, 0.55 mmol) 溶于 DMF (15 mL), 氮气置换 10 分钟, 氮气保护下加热至 100 度反应过夜。冷却至室温, 过滤, 滤液浓缩, 柱层析纯化得到 7-(2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙基-2-基)苯基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-1H-吡咯[3,2-c]吡啶-2-羧酸乙酯 (753 mg, 白色固体)。LC-MS: m/z 493.4 [M-H]⁺。

第二步: 将 7-(2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙基-2-基)苯基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-1H-吡咯[3,2-c]吡啶-2-羧酸乙酯 (753 mg, 1.53 mmol) 溶于乙醇 (30 mL), 加入 NaOH (183 mg, 4.59 mmol) 的水溶液 (6 mL), 室温过夜。浓缩, 加入二氯甲烷和水溶解, 1M 盐酸调节 pH 到 7, 振荡, 分出有机相, 浓缩得到 7-(2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙基-2-基)苯基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-1H-吡咯[3,2-c]吡啶-2-羧酸 (590 mg, 淡黄色固体)。LC-MS: m/z 465.4 [M+H]⁺。

第三步: 将 7-(2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙基-2-基)苯基)-5-甲基-4-氧代-4,5-二氢-1H-吡咯[3,2-c]吡啶-2-羧酸 (80 mg, 0.17 mmol) 溶于 DMF (3 mL), 加入 HATU (99 mg, 0.26 mmol) 和 DIEA (66 mg, 0.51 mmol), 室温下搅拌 5 分钟, 加入 2-甲氧基乙胺 (20 mg, 0.26 mmol), 室温下反应 2 小时。过滤, 滤液制备色谱纯化得到 7-(2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙基-2-基)苯基)-N-(2-甲氧乙基)-5-甲基-4-氧-4,5-二氢-1H-吡咯[3,2-c]吡啶-2-酰胺 (26.9 mg, 白色固体)。LC-MS (M+H) 522.0。
¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ10.95(s, 1H), 8.47(t, J=5.2Hz, 1H), 7.51(d, J=2.4Hz, 1H), 7.46(s, 1H), 7.38(dd, J=2.4, 8.4Hz, 1H), 7.29(d, J=2.0Hz, 1H), 6.97(d, J=8.8Hz, 2H), 6.33(d, J=8.8Hz, 1H), 4.98(s, 1H), 3.55(s, 3H), 3.38-3.44(m, 4H), 3.27(s, 3H), 2.04(s, 6H), 1.46(s, 6H)。

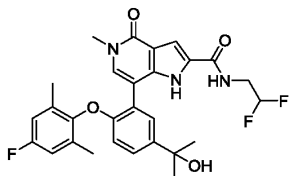
实施例 10: 7-(2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙基-2-基)苯基)-5-甲基-N-(2-(甲磺基)乙基)-4-氧-4,5-二氢-1H-吡咯[3,2-c]吡啶-2-酰胺



以 2-甲磺基乙胺为原料, 操作同实施例 9。LC-MS (M+H) 570.0。¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ11.01(d, J=1.6Hz, 1H), 8.66(t, J=5.6Hz, 1H), 7.48(d, J=2.4Hz, 1H), 7.46(s, 1H), 7.36(dd, J=2.4, 8.4Hz, 1H), 7.29(d, J=2.0Hz, 1H), 6.97(d, J=9.2Hz, 2H), 6.31(d, J=8.4Hz, 1H), 4.97(s, 1H), 3.62-3.67(m, 2H), 3.54(s, 3H),

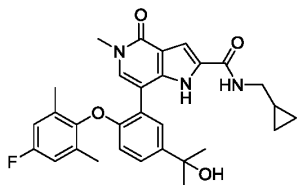
3.33-3.37(m, 2H), 3.02(s, 3H), 2.04(s, 6H), 1.45(s, 6H)。

实施例 11: N-(2,2-二氟乙基)-7-(2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙基-2-基)苯基)-5-甲基-4-氧-4,5-二氢-1H-吡咯[3,2-c]吡啶-2-酰胺



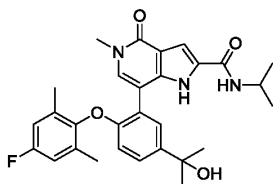
以 2,2-二氟乙胺为原料, 操作同实施例 9。LC-MS (M+H) 528.0。¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ11.09(s, 1H), 8.73(t, J=5.6Hz, 1H), 7.50(d, J=2.0Hz, 1H), 7.47(s, 1H), 7.35-7.38(m, 2H), 6.96(d, J=9.2Hz, 2H), 6.32(d, J=8.4Hz, 1H), 5.95-6.23(m, 1H), 4.98(s, 1H), 3.61-3.71(m, 2H), 3.55(s, 3H), 2.03(s, 6H), 1.45(s, 6H)。

实施例 12: N-(环丙甲基)-7-(2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙基-2-基)苯基)-5-甲基-4-氧-4,5-二氢-1H-吡咯[3,2-c]吡啶-2-酰胺



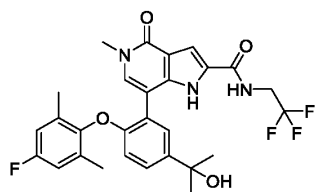
以环丙甲基胺为原料, 操作同实施例 9。LC-MS (M+H) 518.0。¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ10.93(s, 1H), 8.47(t, J=5.6Hz, 1H), 7.50(d, J=2.0Hz, 1H), 7.46(s, 1H), 7.37(dd, J=2.4, 8.8Hz, 1H), 7.29(d, J=1.6Hz, 1H), 6.97(d, J=9.2Hz, 2H), 6.33(d, J=8.8Hz, 1H), 5.00(s, 1H), 3.55(s, 3H), 3.12(d, J=6.0Hz, 2H), 2.04(s, 6H), 1.45(s, 6H), 0.81-0.86(m, 1H), 0.40-0.45(m, 2H), 0.18-0.22(m, 2H)。

实施例 13: 7-(2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙基-2-基)苯基)-N-异丙基-5-甲基-4-氧-4,5-二氢-1H-吡咯[3,2-c]吡啶-2-酰胺



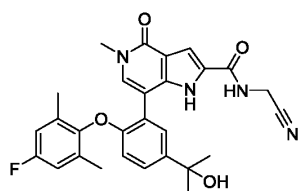
以异丙基胺为原料, 操作同实施例 9。LC-MS (M+H) 506.0。¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ10.90(s, 1H), 8.17(d, J=7.6Hz, 1H), 7.51(d, J=2.0Hz, 1H), 7.47(s, 1H), 7.38(dd, J=2.0, 8.4Hz, 1H), 7.28(d, J=2.0Hz, 1H), 6.98(d, J=9.2Hz, 2H), 6.33(d, J=8.8Hz, 1H), 5.02(s, 1H), 4.01-4.07(m, 1H), 3.51(s, 3H), 2.03(s, 6H), 1.45(s, 6H), 1.14(d, J=6.8Hz, 6H)。

实施例 14: 7-(2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙基-2-基)苯基)-5-甲基-4-氧-N-(2,2,2-三氟乙基)-4,5-二氢-1H-吡咯[3,2-c]吡啶-2-酰胺



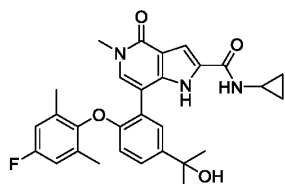
以 2,2,2-三氟乙胺为原料, 操作同实施例 9。LC-MS (M+H) 546.0。¹H-NMR (DMSO-d₆/D₂O, 400MHz): δ7.50(d, J=2.4Hz, 2H), 7.36-7.41(m, 2H), 6.97(d, J=9.2Hz, 2H), 6.33(d, J=8.4Hz, 1H), 4.07-4.11(m, 2H), 3.56(s, 3H), 2.02(s, 6H), 1.46(s, 6H)。

实施例 15: N-(氰基甲基)-7-(2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙基-2-基)苯基)-5-甲基-4-氧-4,5-二氢-1H-吡咯[3,2-c]吡啶-2-酰胺



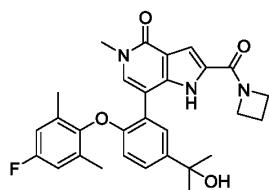
以 2-氨基乙腈为原料, 操作同实施例 9。LC-MS (M+H) 503.0。¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz): δ7.60(d, J=2.4Hz, 1H), 7.50(s, 1H), 7.40-7.42(m, 2H), 6.82(d, J=8.8Hz, 2H), 6.43(d, J=8.4Hz, 1H), 4.32(s, 2H), 3.70(s, 3H), 2.07(s, 6H), 1.56(s, 6H)。

实施例 16: N-环丙基-7-(2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙基-2-基)苯基)-5-甲基-4-氧-4,5-二氢-1H-吡咯[3,2-c]吡啶-2-酰胺



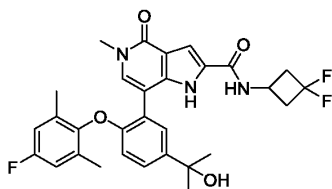
以环丙基胺为原料, 操作同实施例 9。LC-MS (M+H) 504.0。¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz): δ7.60(d, J=2.4Hz, 1H), 7.48(s, 1H), 7.41(dd, J=2.4, 8.8Hz, 1H), 7.35(s, 1H), 6.83(d, J=8.8Hz, 2H), 6.44(d, J=8.8Hz, 1H), 3.69(s, 3H), 2.79-2.82(m, 1H), 2.08(s, 6H), 1.56(s, 6H), 0.77-0.80(m, 2H), 0.60-0.64(m, 2H)。

实施例 17: 2-(吡啶丁啶-1-羰基)-7-(2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙基-2-基)苯基)-5-甲基-1,5-二氢-4H-吡咯[3,2-c]吡啶-4-酮



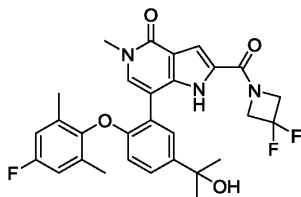
以吡丁啉为原料, 操作同实施例 9。LC-MS (M+H) 504.0。¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz): δ7.60(d, J=2.4Hz, 1H), 7.51(s, 1H), 7.41(dd, J=2.4, 8.4Hz, 1H), 7.14(s, 1H), 6.83(d, J=8.8Hz, 2H), 6.43(d, J=8.8Hz, 1H), 4.61(t, J=7.6Hz, 2H), 4.20(t, J=7.6Hz, 2H), 3.70(s, 3H), 2.41-2.47(m, 2H), 2.08(s, 6H), 1.56(s, 6H)。

实施例 18: N-(3,3-二氟环丁基)-7-(2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙基-2-基)苯基)-5-甲基-4-氧-4,5-二氢-1H-吡咯[3,2-c]吡啶-2-酰胺



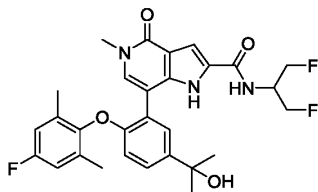
以 3,3-二氟环丁胺为原料, 操作同实施例 9。LC-MS (M+H) 554.0。¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz): δ7.60(d, J=2.0Hz, 1H), 7.49(s, 1H), 7.39-7.43(m, 2H), 6.83(d, J=9.2Hz, 2H), 6.44(d, J=8.8Hz, 1H), 4.30-4.35(m, 1H), 3.70(s, 3H), 2.92-3.01(m, 2H), 2.66-2.74(m, 2H), 2.07(s, 6H), 1.56(s, 6H)。

实施例 19: 2-(3,3-二氟吡丁啉-1-羰基)-7-(2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙基-2-基)苯基)-5-甲基-1,5-二氢-4H-吡咯[3,2-c]吡啶-4-酮



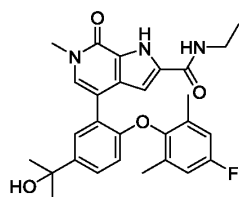
以 3,3-二氟吡丁啉为原料, 操作同实施例 9。LC-MS (M+H) 540.0。¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz): δ7.60(d, J=2.0Hz, 1H), 7.52(s, 1H), 7.41(dd, J=2.4, 8.8Hz, 1H), 7.16(s, 1H), 6.83(d, J=8.8Hz, 2H), 6.43(d, J=8.8Hz, 1H), 4.40-5.00(m, 4H), 3.70(s, 3H), 2.08(s, 6H), 1.56(s, 6H)。

实施例 20: N-(1,3-二氟丙基-2-基)-7-(2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙基-2-基)苯基)-5-甲基-4-氧-4,5-二氢-1H-吡咯[3,2-c]吡啶-2-酰胺



以 1,3-二氟丙基-2-胺盐酸盐为原料, 操作同实施例 9。LC-MS (M+H) 542.0。

对比化合物 1: N-乙基-4-(2-(4-氟-2,6-二甲基苯氧基)-5-(2-羟基丙基-2-基)苯基)-6-甲基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯[2,3-c]吡啶-2-酰胺



以中间体 B 为原料, 参照专利 WO2017177955A1 中实施例的合成方法制备得到对比化合物 1。
LC-MS (M+H) 492.1。¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ10.89(s, 1H), 7.59(s, 1H), 7.17(s, 1H), 6.76-6.78(m, 4H), 6.40(d, J=8.8Hz, 1H), 5.46(bs, 1H), 3.73(s, 3H), 3.48-3.51(m, 2H), 2.07(s, 6H), 1.61(s, 6H), 1.25(t, J=7.8Hz, 3H)。

测试例 1: BRD4 AlphaScreen 测定

(1) 按照ReactionBiologyCorp.(RBC)公司的试剂盒要求配制1×Assay buffer。(2) 化合物浓度梯度的配制: 受试化合物测试终浓度均为10 μM起始, 3倍稀释10个浓度, 每个浓度设置单孔测试。阳性对照化合物(+)-JQ-1测试终浓度为1 μM起始, 3倍稀释10个浓度, 每个浓度设置复孔测试。在384孔Source板中梯度稀释成相应1000倍终浓度的溶液, 然后用Echo550转移20 nL到384孔反应板中待测。Max孔中转移20 nL的100%DMSO, Min孔中转移20 nL最高浓度的阳性化合物。(3) 用1×反应溶液配制4×蛋白溶液。(4) 在各孔中加5 μL的4×蛋白溶液, 1000 rpm离心1 min, 室温孵育15分钟。(5) 用1×反应溶液配制4×多肽溶液。(6) 反应板各孔中加入5 μL的4×多肽溶液, 1000 rpm离心1 min。(7) 加入10μL检测液, 1000rpm离心60秒, 轻轻振荡混匀后, 室温孵育60分钟。(8) 用EnVision读数。(9) 采用分析软件GraphPad Prism 5拟合量效曲线, 从而得出化合物对蛋白结合抑制的IC₅₀值。(具体数值见表一)

表一、化合物对 BRD4-BD1/BD2 抑制的 IC₅₀ 值

编号	BRD4-BD1 IC ₅₀ /nM	BRD4-BD2 IC ₅₀ /nM	编号	BRD4-BD1 IC ₅₀ /nM	BRD4-BD2 IC ₅₀ /nM
1	40	0.65	2	36	1.2
9	37	0.51	10	58	0.69
11	109	0.57	12	50	<0.50
13	79	<0.50	14	219	<0.50
15	81	<0.50	16	93	<0.50
17	233	7.4	18	117	<0.50
19	292	2.8	20	98	<0.51
			对比化合物 1	177	1.4

结果:本发明提供的实施例 1-实施例 20, 其对 BRD4-BD 2 的抑制活性 IC₅₀ 值均小于 10 nM, 大部分实施例的抑制活性 IC₅₀ 小于 1 nM, 显示了较对比化合物 1 更强的抑制活性; 而部分实施例对 BRD4-BD 1 的抑制活性也显示了较对比化合物更强的活性; 同时, 本发明实施例化合物保持了 BRD4-

BD 2 相对的选择性, 选择性倍数从 10 倍至 400 倍以上。

测试例 2: 实施例化合物对 MV4-11 细胞增殖抑制活性的测试

具体实验步骤: 1) Day 0: 96 接种细胞胰酶消化细胞并悬浮于细胞培养液中, 利用细胞自动计数仪检测细胞密度并用培养液稀释细胞到合适的密度, 96 孔板中加入 100 μ L 细胞悬液, 无细胞培养基作为对照孔, 置于 37 $^{\circ}$ C, 5% CO₂ 的细胞培养箱孵育过夜; 2) Day 1: 加药处理细胞待测化合物共测试 8 个浓度, 3 倍稀释, 10 μ M 为待测化合物的起始检测浓度。具体步骤: 配置 200x 化合物母液, 利用培养基稀释化合物至 3x 终浓度即加入 3 μ L 200x 化合物到 197 μ L 培养液中, 96 孔板中的细胞每孔加入 50 μ L 稀释好的化合物, 置于 37 $^{\circ}$ C, 5% CO₂ 的细胞培养箱孵育 72 h; 3) Day 4: 细胞活力检测细胞 96 孔板先平衡到室温, 每孔加入 40 μ L 的 CellTiter-Glo®试剂, 摇床上混合 2 分钟使细胞充分裂解, 室温孵育 10 分钟稳定发光信号, Envision 酶标仪读取发光值; 4) 数据处理使用 GraphPad Prism 5.0 软件分析数据, 利用非线性 S 曲线回归来拟合数据得出剂量-效应曲线, 并由此计算 IC₅₀ 值。抑制率%=(DMSO 处理细胞孔-化合物处理细胞孔) / (DMSO 处理细胞孔-无细胞培养基孔) x 100。IC₅₀ 值采用酶标仪随机附带软件以四参数法回归求得。(具体数值见表二)

表二、实施例化合物对 MV 4-11 细胞增殖抑制活性 IC₅₀ 值

编号	MV4-11 IC ₅₀ /nM	编号	MV4-11 IC ₅₀ /nM	编号	MV4-11 IC ₅₀ /nM
1	2.3	2	64.0	3	<1.5
4	<1.5	5	<1.5	6	10.2
7	<1.5	8	<1.5	9	19.8
10	19.8	11	20.4	12	12.7
13	6.6	14	31.3	15	33.3
16	7.95	17	248.5	18	10.6
19	146.7	20	4.8	对比化合物 1	32.0

结果:本发明提供的部分实施例 1-实施例 20 对 MV 4-11 细胞的增殖抑制活性, IC₅₀ 值均小于 500 nM, 部分实施例化合物的抑制活性 IC₅₀ 值甚至小于 10 nM,显示了较对比化合物更强的细胞增殖抑制活性。

测试例 3: 实施例化合物对不同酶抑制活性的测试

采用测试例 1 类似的 BRD AlfaScreening 方法以及激酶抑制剂常规测试方法, 将本发明部分实施例化合物对不同 BRD 如 BRD2 BD1/2, BRD3 BD1/2 和 BRD-TBD1/2 酶、HDAC、EZH2、LSD1、G9a 等以及不同蛋白激酶如 EGFR、VEGFR、PDGFR、FGFR、RET, MET, Src, Lyn, Syk、MEK、CDK、RAF 等的抑制活性也进行了测试, 部分实施例化合物如实施例 1、11、18 等显示了较好的 BRD-BD2 选择性和激酶靶点选择性, 选择性大于 100 倍。

测试例 4: 实施例化合物对不同细胞株增殖抑制活性的测试

采用测试例 2 及文献类似的方法测试了部分实施例化合物对不同细胞株如 LNCAP (+R1881)、SKM-1、22RV1、DU145、MOLM13、MDA-PCA-2b、KASUMI 1、THP-1、KG-1、IEC6、H1299 等的

增殖抑制活性。部分实施例如实施例 1、实施例 11、实施例 18 等对大部分 AML 细胞株和前列腺癌细胞株显示了较好的增殖抑制活性，抑制活性 IC_{50} 均小于 1000nM，部分细胞株甚至小于 100nM，如 LNCAP、SKM-1、MOLM13、KASUMI 1、THP-1、KG-1 等；而对 IEC6 和 H1299 细胞株的增殖抑制活性 IC_{50} 大于 1000nM，显示了较高的细胞增殖抑制选择性。

测试例 5：部分实施例化合物的 ADME 测试

(1) 代谢稳定性试验：用体系为 150 μ L 的肝微粒体（终浓度 0.5 mg/mL）进行代谢稳定性温孵，体系含 NADPH（终浓度 1mM）、1 μ M 受试化合物和阳性对照咪达唑仑或阴性对照阿替洛尔，分别在 0 min、5 min、10 min 和 30 min 用含替硝唑的乙腈终止反应，涡旋 10 min，15000 rpm 离心 10 min，取 50 μ L 上清于 96 孔板中进样。通过测定原药的相对减少量计算化合物代谢稳定性。（具体数值如表三所示）

(2) 直接抑制试验（DI 试验）：用体系为 100 μ L 的人肝微粒体（终浓度 0.2mg/mL）进行直接抑制温孵，体系含 NADPH（终浓度 1mM）、10 μ M 化合物、阳性抑制剂 cocktail（酮康唑 10 μ M，奎尼丁 10 μ M，磺胺苯吡唑 100 μ M， α -萘黄酮 10 μ M，反苯环丙胺 1000 μ M）、阴性对照（0.1%DMSO 的 BPS）和混合探针底物（咪达唑仑 10 μ M、睾酮 100 μ M、右美沙芬 10 μ M、双氯芬酸 20 μ M、非那西丁 100 μ M，美芬妥英 100 μ M），温孵 20 min 后终止反应。通过测定代谢物的相对生成量计算酶相对活性。

表三、实施例化合物对大鼠、小鼠、犬肝微粒体稳定性数值

编号	小鼠微粒体 $T_{1/2}$ (min)	大鼠微粒体 $T_{1/2}$ (min)	犬微粒体 $T_{1/2}$ (min)
实施例 1	170	168	195
实施例 11	39	77	403
实施例 18	76	83	400
对比化合物 1	19	62	68

实施例化合物 1、11、18 对大鼠、小鼠、犬的肝微粒体代谢稳定性与对照化合物 1 相比，各种属的微粒体稳定均有显著提升，特别是小鼠和犬的微粒体稳定性比对照化合物 1 大幅提高；并且实施例 1、18 对主要代谢酶 CYP1A2、2C8、2C19、3A4 等的抑制 IC_{50} 均大于 15 μ M，显示了较高的成药性。

测试例 6：实施例化合物在大鼠、小鼠的体内药代动力学参数测试

6只雄性SPF级SD大鼠或Balb c小鼠(上海西普尔-必凯实验动物)分别分成两组，受试化合物配置成合适溶液或混悬液；一组静脉注射给药，一组口服给药。经颈静脉穿刺采血，每个样品采集约0.2 mL/时间点，肝素钠抗凝，采血时间点如下：给药前及给药后5、15和30 min，1、2、4、6、8和24 h；血液样本采集后置于冰上，离心分离血浆(离心条件：8000转/分钟，6分钟，2-8℃)，收集的血浆分析前存放于-80℃。血浆样品采用LC-MS/MS进行分析。

根据药物的血药浓度数据，使用药代动力学计算软件WinNonlin5.2非房室模型分别计算供试品的药代动力学参数 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $MRT_{0-\infty}$ 、 C_{max} 、 T_{max} 、 $T_{1/2}$ 和 V_d 等参数及其平均值和标准差。此外，生物利用度(F)将通过下面的公式进行计算。

$$F = \frac{AUC_{(0 \rightarrow \infty)} \times Dose_{IV}}{AUC_{(0 \rightarrow \infty)} \times Dose_{(po)}} \times 100\%$$

对于浓度低于定量下限的样品,在进行药代动力学参数计算时,在达到 C_{max} 以前取样的样品应以零值计算,在达到 C_{max} 以后取样点样品应以无法定量(BLQ)计算。

结果:本发明部分实施例化合物具有良好的动物体内药代动力学性质,如实施例1,实施例18在5 mg/kg剂量下灌胃给药的小鼠PK参数优异, C_{max} 均大于1.5 uM, $T_{1/2}$ 大于3小时, AUC (hr*nM) 大于5000。实施例化合物1, 18对小鼠的生物利用度均大于40%, 优于对比化合物1(对比化合物1在小鼠体内的生物利用度为25%)。实施例1、实施例18在10mg/kg剂量下灌胃给药的比格犬的PK参数优异, C_{max} 均2.0 uM, $T_{1/2}$ 大于2小时, AUC (hr*nM) 大于15000。

测试例 7: 实施例化合物对裸小鼠 MV 4-11 移植瘤生长抑制的测试

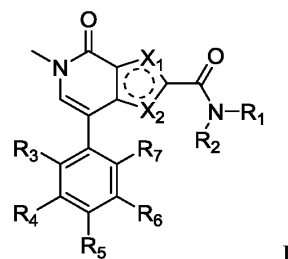
取生长旺盛期的瘤组织剪切成1.5 mm³左右,在无菌条件下,接种于裸小鼠右侧腋窝皮下。裸小鼠皮下移植瘤用游标卡尺测量移植瘤直径,待肿瘤平均体积至130 mm³左右将动物随机分组。实施例化合物或对比化合物1(用含1%Tween80的注射用水配置到所需浓度后待用)以给定剂量每天口服给药,连续给药三周,溶剂对照组给等量溶剂。整个实验过程中,每周2次测量移植瘤直径,同时称量小鼠体重。肿瘤体积(tumor volume, TV)的计算公式为: $TV = 1/2 \times a \times b^2$, 其中a、b分别表示长、宽。根据测量的结果计算出相对肿瘤体积(relative tumor volume, RTV), 计算公式为: $RTV = V_t/V_0$ 。其中 V_0 为分笼给药时(即d0)测量所得肿瘤体积, V_t 为每一次测量时的肿瘤体积。抗肿瘤活性的评价指标为1)相对肿瘤增殖率T/C(%), 计算公式如下: $T/C(\%) = (TRTV/CRTV) \times 100\%$, TRTV: 治疗组RTV; CRTV: 阴性对照组RTV; 2)肿瘤体积增长抑制率GI%, 计算公式如下: $GI\% = [1 - (TV_t - TV_0)/(CV_t - CT_0)] \times 100\%$, TV_t 为治疗组每次测量的瘤体积; TV_0 为治疗组分笼给药时所得瘤体积; CV_t 为对照组每次测量的瘤体积; CV_0 为对照组分笼给药时所得瘤体积; 3)瘤重抑制率, 计算公式如下: 瘤重抑制率% = $(W_c - W_T)/W_c \times 100\%$, W_c : 对照组瘤重, W_T : 治疗组瘤重。

结果:本发明部分实施例化合物显示了优异的动物体内抑瘤效果,如实施例1, 实施例18在较低剂量下如10mg/kg-30mg/kg剂量下,每天一次,连续灌胃给药21天,显示了较好的抑制肿瘤生长的效果,其T/C比小于40%;在较高剂量下,如50mg/kg-100mg/kg剂量下,抑瘤效果明显,且实验动物均能较好耐受。同等剂量下,实施例化合物1, 18对裸小鼠移植瘤生长抑制作用明显,抑瘤效果优于对比化合物1(15mpk剂量下,实施例1和实施例18的抑瘤率82%,对比化合物1的抑瘤率约60%)。

在本发明提及的所有文献都在本申请中引用作为参考,就如同每一篇文献被单独引用作为参考那样。此外应理解,在阅读了本发明的上述讲授内容之后,本领域技术人员可以对本发明作各种改动或修改,这些等价形式同样落于本申请所附权利要求书所限定的范围。

权利要求

1.一种如通式 I 所示的吡咯酰胺并吡啶酮类化合物,或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药,



I

式中:

R1 独立地选自氢、C1-C8 烷基、3-8 元环烷基或杂环烷基、烷氧基烷基、烷氨基烷基、杂环基烷基、芳环基烷基等; R2 独立地选自氢、C1-C6 的烷基;

X1、X2 分别独立地选自 CH 或 NH;

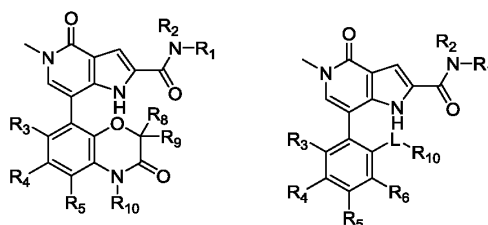
R3、R5 分别独立地选自氢、卤素、C1-C6 的烷基;

R4、R6、R7 分别独立地选自氢、卤素、氰基、硝基、烯基、炔基、酰胺基、醚或硫醚、取代或未取代的 C1-C6 的烷基、3-8 元环烷基或杂环烷基、5-10 元的芳基或杂芳基、烷氧基、取代或未取代的氨基、烷基砜基、烷基亚砜基、烷基磺酰胺基、烷基亚磺酰胺基、脲、磺酰脲、亚磺酰脲基等;

或者 R6 和 R7 之间可以通过碳原子或者杂原子形成 3-8 元的饱和、不饱和或者部分不饱和的环系;

上述任一基团上的一个或多个氢原子可以被选自下组的取代基取代:包括但不限于氘、卤素、羟基、氨基或环氨基、氰基、硝基、砜基或亚砜基、C1-C8 烷基、3-8 元环烷基或杂环烷基、C1-C8 烷氧基或烷硫基、C1-C8 烷氨基、烯基、炔基、酰基或磺酰基、脲或磺酰脲、5~8 元芳基或杂芳基;其中,所述的杂芳基包含 1-3 个选自下组的杂原子: N、O、P 或 S,所述的杂环烷基包含 1-3 个选自下组的杂原子: N、O、P 或 S,所述的环系包含螺环、桥环、稠环、并环等饱和或部分不饱和的环系。

2.如权利要求 1 所述的如式 I 所示的吡咯酰胺并吡啶酮类化合物,或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药,其特征在于:其为通式(II)所示的化合物,或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药:



其中, R8、R9 独立地选自氢、卤素、C1-C6 烷基、3-8 元环烷基或杂环烷基, 或者 R8 和 R9 通过碳原子或者杂原子相互之间形成 3-8 元的饱和、不饱和或者部分不饱和的环系; R10 选自氢、C1-C10 烷基、3-10 元环烷基或杂环烷基、5-10 元芳基或杂芳基; L 选自 O、S、NH 等; 另外 R1、R2、R3、R4、R5、R6 如权利要求 1 中所定义。

3.如权利要求 1、2 所述的如式 I 所示的吡咯酰胺并吡啶酮类化合物, 或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药, 其特征在于:

R1 优选自取代或未取代的 C2-C8 的烷基、取代或未取代的 3-8 元的环烷基或杂环烷基;

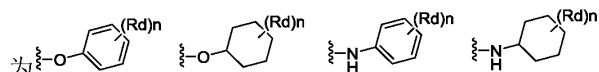
R2 优选自氢、C1-C6 的烷基; 或者 R1 和 R2 之间形成 4-8 元的含氮杂环; 进一步优选自取代或未取代的乙基、乙氧基乙基等;

R3、R5、R6 分别独立地优选自氢、氟、C1-C6 的烷基;

R4 优选自 C1-C6 的砷基、C1-C6 的磺酰胺基、C1-C6 的亚砷基、C1-C6 的亚磺酰胺基、C1-C6 的磺酰亚胺基、C1-C6 的取代烷基;

R8 和 R9 分别独立地优选自氢、C1-C3 的烷基或者相互之间形成 3-6 元的环系;

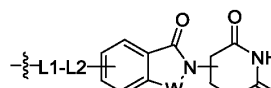
R10 优选自氢、C1-C8 的烷基、3-8 元的环烷基和杂环烷基、5-8 元的芳基和杂芳基; 进一步优选

为 , 其中 Rd 选自氢、卤素、氰基、砷基、亚砷基、C1-C3 的烷基或烷氧基, 并且 Rd 跟苯环或环己烷环或另一个 Rd 取代基之间可以形成 3-8 元的饱和或部分不饱和的环系; n=0~5, 优选自 2, 3。

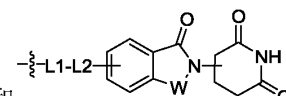
4.如权利要求 1 所述的式 I 所示的吡咯酰胺并吡啶酮类化合物, 或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药, 其特征在于:

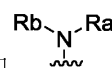
其中, X1 为 CH; X2 为 NH;

R1 为氢、C1-C8 烷基、3-8 元环烷基、3-8 元杂环烷基、3-8 元环烷基取代的 C1-C8 烷基、3-8 元

杂环烷基取代的 C1-C8 烷基或 ; 所述的 3-8 元杂环烷基和 3-8 元杂环烷基

取代的 C1-C8 烷基中的 3-8 元杂环烷基中, 杂原子选自 N、O、S、-S(=O)-和-S(=O)₂-中的一种或多种, 杂原子数为 1、2 或 3 个; 所述的 C1-C8 烷基、3-8 元环烷基、3-8 元杂环烷基、3-8 元环烷基取代的

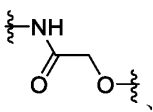
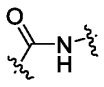
C1-C8 烷基、3-8 元杂环烷基取代的 C1-C8 烷基和 任选被一个或多个取代基

取代的, 所述的取代基独立地选自: 卤素、氰基、羟基、=O、C1-C6 烷基、C1-C6 烷基-O-、C1-C6 烷基-(SO₂)-和 ; 当取代基为多个时, 相同或不同;

Ra 和 Rb 独立地为氢或 C1-C8 烷基;

L1 为连接键、-(C1-C8 烷基)-、-(C2-C6 炔基)-、或-(C1-C6 烷基)-(CH₂OCH₂)_{m1}-(C1-C6 烷基)-;

m1 为 1、2、3 或 4;

L2 为连接键、、 或 ;

W 为 -CH₂- 或 -C(=O)-;

R2 为氢或 C1-C6 的烷基;

或者, R1 和 R2 连接, 与相连的 N 一起形成: 3-8 元的杂环烷基、或被一个或多个卤素取代的 3-8 元的杂环烷基; 所述的 3-8 元的杂环烷基和被一个或多个卤素取代的 3-8 元的杂环烷基中的杂原子除所述的 N, 还包括 0 至 2 个选自 N、O、S、-S(=O)- 和 -S(=O)₂- 的杂原子; 当取代基为多个时, 相同或不同;

R3 和 R5 独立地为氢、卤素或 C1-C6 的烷基;

R4、R6 和 R7 独立地为氢或 -L-R10;

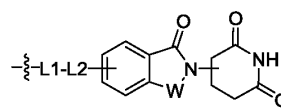
L 独立地为连接键、-O-、-(SO₂)- 或 -(SO₂)-NH-;

R10 独立地为 C1-C6 的烷基、6 至 10 元芳基、被一个或多个取代基取代的 C1-C6 的烷基、或被一个或多个取代基取代的 6 至 10 元芳基; 所述的被一个或多个取代基取代的 C1-C6 的烷基和被一个或多个取代基取代的 6 至 10 元芳基中的取代基独立地为卤素、羟基、氰基或 C1-C6 的烷基; 当取代基为多个时, 相同或不同;

或者, R6 和 R7 连接, 与相连的碳原子一起形成: 6 元杂环烷基、或被一个或多个取代基取代的 6 元杂环烷基, 所述的 6 元的杂环烷基中的杂原子选自 N、O、S、-S(=O)- 和 -S(=O)₂- 中的一种或多种, 杂原子数为 1、2 或 3 个; 所述的取代基独立地为 C1-C6 的烷基或 =O; 当取代基为多个时, 相同或不同。

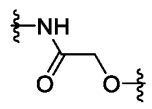
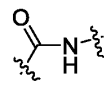
5. 如权利要求 4 所述的式 I 所示的吡咯酰胺并吡啶酮类化合物, 或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药, 其特征在于:

R1 为 C1-C8 烷基、3-8 元环烷基、3-8 元杂环烷基、3-8 元环烷基取代的 C1-C8 烷基或

; 或者, R1 和 R2 连接, 与相连的 N 一起形成: 3-8 元的杂环烷基、或被一个或多个卤素取代的 3-8 元的杂环烷基;

和/或, R1 中, 所述的取代基独立地选自: 卤素、氰基、羟基、=O、C1-C6 烷基、C1-C6 烷基-O- 和 C1-C6 烷基-(SO₂)-;

和/或, m1 为 3;

和/或, L2 为连接键、、 或 ;

和/或, R3 为氢;

和/或, R5 为氢;

和/或, R6 为氢;

和/或, L 独立地为连接键、-O-或-(SO₂)-;

和/或, R4 为-L-R10;

和/或, R7 为-L-R10;

和/或, 当 R1 为 C1-C8 烷基、所述的 C1-C8 烷基被一个或多个取代基取代时, 所述的取代基选自卤素、氰基、C1-C6 烷基、C1-C6 烷基-O-和 C1-C6 烷基-(SO₂)-;

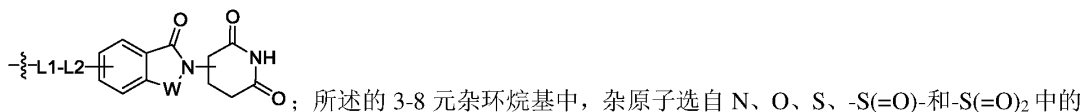
和/或, 当 R1 为 3-8 元环烷基、3-8 元环烷基取代的 C1-C8 烷基, 所述的 3-8 元环烷基和 3-8 元环烷基取代的 C1-C8 烷基独立地被一个或多个取代基取代时, 所述的取代基选自卤素、羟基和 C1-C6 烷基;

和/或, 当 R1 为 3-8 元环烷基取代的 C1-C8 烷基、所述的 3-8 元环烷基取代的 C1-C8 烷基被一个或多个取代基取代时, 所述的取代基选自卤素和羟基。

6.如权利要求 5 所述的式 I 所示的吡咯酰胺并吡啶酮类化合物, 或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药, 其特征在于: 所述的式 I 所示的吡咯酰胺并吡啶酮类化合物为如下方案一、方案二或方案三;

方案一: X1 为 CH; X2 为 NH;

R1 为 C1-C8 烷基、3-8 元环烷基、3-8 元杂环烷基、3-8 元环烷基取代的 C1-C8 烷基、或

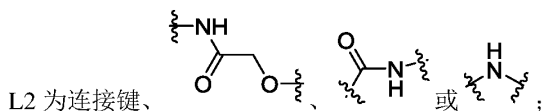


C8 烷基和

 任选被一个或多个取代基取代, 所述的取代基独立地选自: 卤素、
 氰基、羟基、=O、C1-C6 烷基、C1-C6 烷基-O-和 C1-C6 烷基-(SO₂)-; 当取代基为多个时, 相同或不同;

L1 为连接键、-(C1-C8 烷基)-、-(C2-C6 炔基)-、-(C1-C6 烷基)-(CH₂OCH₂)_{m1}-(C1-C6 烷基)-;

m1 为 1、2、3 或 4;



W 为-CH₂-或-C(=O)-;

R2 为氢;

或者, R1 和 R2 连接, 与相连的 N 一起形成: 3-8 元的杂环烷基、或被一个或多个卤素取代的 3-8 元的杂环烷基; 所述的 3-8 元的杂环烷基和被一个或多个卤素取代的 3-8 元的杂环烷基中的杂原子

除所述的 N，还包括 0 至 2 个选自 N、O、S、-S(=O)-和-S(=O)₂ 的杂原子；

R3 和 R5 独立地为氢、卤素或 C1-C6 的烷基；

R6 为氢；

R4 和 R7 独立地为氢或-L-R10；

L 独立地为连接键、-O-或-(SO₂)-；

R10 独立地为 C1-C6 的烷基、6 至 10 元芳基、被一个或多个取代基取代的 C1-C6 的烷基、或被一个或多个取代基取代的 6 至 10 元芳基；所述的被一个或多个取代基取代的 C1-C6 的烷基和被一个或多个取代基取代的 6 至 10 元芳基中的取代基独立地为卤素、羟基、氰基或 C1-C6 的烷基；当取代基为多个时，相同或不同；

或者，R6 和 R7 连接，与相连的碳原子一起形成：6 元杂环烷基、或被一个或多个取代基取代的 6 元杂环烷基，所述的取代基独立地为 C1-C6 的烷基或=O；

方案二：X1 为 CH；X2 为 NH；

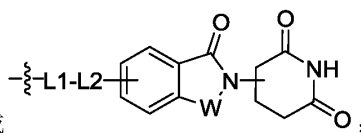
R1 为 C1-C8 烷基、3-8 元环烷基；所述的 C1-C8 烷基、3-8 元环烷基任选被一个或多个取代基取代；

R2、R3、R5 和 R6 独立地为氢；

R4 和 R7 独立地为氢或-L-R10；

或者，R6 和 R7 连接，与相连的碳原子一起形成：6 元杂环烷基、或被一个或多个取代基取代的 6 元杂环烷基，所述的取代基独立地为 C1-C6 的烷基或=O；

方案三：X1 为 CH；X2 为 NH；



R1 独立地为 C1-C8 烷基或

R2、R3、R5 和 R6 独立地为氢；

R4 和 R7 独立地为氢或-L-R10；

或者，R6 和 R7 连接，与相连的碳原子一起形成：6 元杂环烷基、或被一个或多个取代基取代的 6 元杂环烷基，所述的取代基独立地为 C1-C6 的烷基或=O。

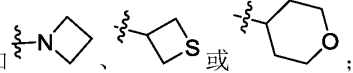
7.如权利要求 4-6 中任一项所述的式 I 所示的吡咯酰胺并吡啶酮类化合物，或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药，其特征在于：

当 R1 为 C1-C8 烷基、3-8 元环烷基取代的 C1-C8 烷基或 3-8 元杂环烷基取代的 C1-C8 烷基时，所述的 C1-C8 烷基、3-8 元环烷基取代的 C1-C8 烷基和 3-8 元杂环烷基取代的 C1-C8 烷基中的 C1-C8 烷基独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基；例如甲基、乙基或异丙基；

和/或，当 R1 为 3-8 元环烷基或 3-8 元环烷基取代的 C1-C8 烷基时，所述的 3-8 元环烷基和 3-8 元环烷基取代的 C1-C8 烷基中的 3-8 元环烷基独立地为环丙基、环丁基、环戊基及环己基；例如环丙

基、环丁基或环戊基；

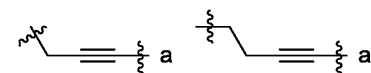
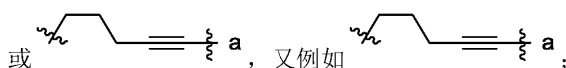
和/或，当 R1 为 3-8 元杂环烷基或 3-8 元杂环烷基取代的 C1-C8 烷基时，所述的 3-8 元杂环烷基和 3-8 元杂环烷基取代的 C1-C8 烷基中的 3-8 元杂环烷基独立地为 3-6 元杂环烷基，其中杂原子选自

N、O、S、-S(=O)-和-S(=O)₂-中的一种或多种，杂原子数为 1 或 2 个；例如 ；

和/或，当 R1 中所述的取代基为 C1-C6 烷基、C1-C6 烷基-O-或 C1-C6 烷基-(SO₂)-时，所述的 C1-C6 烷基、C1-C6 烷基-O-和 C1-C6 烷基-(SO₂)-中的 C1-C6 烷基独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基；例如甲基或乙基；

和/或，当 Ra 和/或 Rb 独立地为 C1-C8 烷基时，所述的 C1-C8 烷基独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基或正己基；例如甲基；

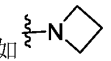
和/或，当 L1 为-(C1-C8 烷基)-时，所述的 C1-C8 烷基为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基或正己基；又例如正丁基、正戊基或正己基；

和/或，当 L1 为-(C2-C6 炔基)-时，所述的 C2-C6 炔基为乙炔基、，
或 ，又例如

和/或，当 L1 为-(C1-C6 烷基)-(CH₂OCH₂)_{m1}-(C1-C6 烷基)-时，所述的 C1-C6 烷基独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基；例如甲基、乙基或正丙基；

和/或，m1 为 2 或 3；

和/或，当 R2 为 C1-C6 的烷基时，所述的 C1-C6 的烷基为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基；例如甲基、乙基或异丙基；

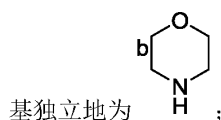
和/或，当 R1 和 R2 连接，与相连的 N 一起形成：3-8 元的杂环烷基、或被一个或多个卤素取代的 3-8 元的杂环烷基时，所述的 3-8 元的杂环烷基、或被一个或多个卤素取代的 3-8 元的杂环烷基中的 3-8 元的杂环烷基独立地为 3-6 元的杂环烷基，其中的杂原子为所述的 N；例如 ；

和/或，当 R10 独立地为 C1-C6 的烷基、或被一个或多个取代基取代的 C1-C6 的烷基时，所述的 C1-C6 的烷基独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基；例如甲基或乙基；

和/或，当 R10 独立地为 6 至 10 元芳基、或被一个或多个取代基取代的 6 至 10 元芳基时，所述的 6 至 10 元芳基、或被一个或多个取代基取代的 6 至 10 元芳基中的 6 至 10 元芳基独立地为苯基或萘基；

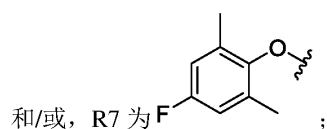
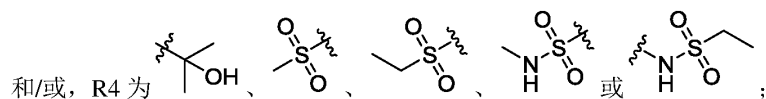
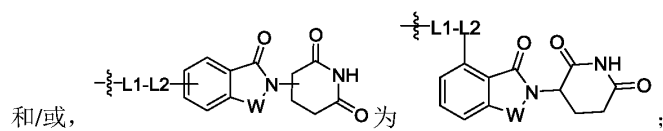
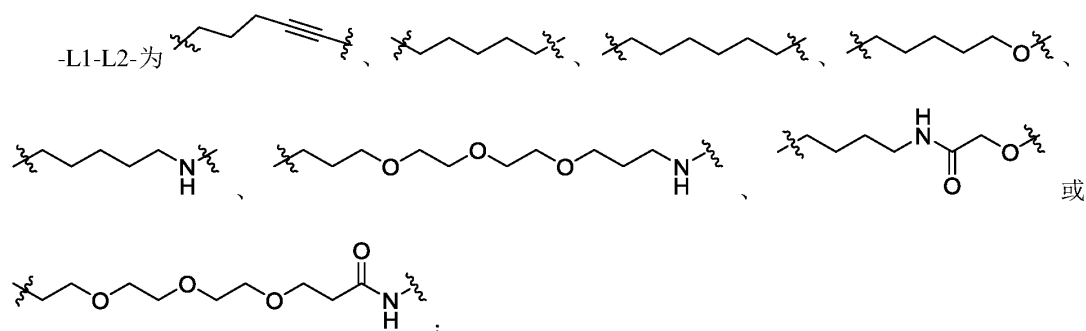
和/或，当 R10 中所述的取代基为 C1-C6 的烷基时，所述的取代基独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基；例如甲基或乙基；

和/或，当 R6 和 R7 连接，与相连的碳原子一起形成：6 元杂环烷基、或被一个或多个取代基取代的 6 元杂环烷基时，所述的 6 元杂环烷基、被一个或多个取代基取代的 6 元杂环烷基中 6 元杂环烷基

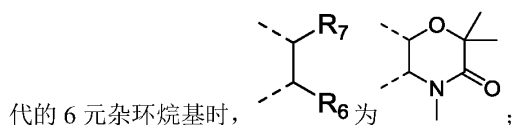


和/或, 当 R6 和 R7 连接, 与相连的碳原子一起形成: 6 元杂环烷基、或被一个或多个取代基取代的 6 元杂环烷基, 所述的取代基独立地为 C1-C6 的烷基时, 所述的 C1-C6 的烷基独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基; 例如甲基或乙基。

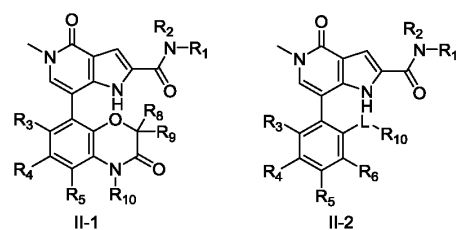
8. 如权利要求 7 所述的式 I 所示的吡咯酰胺并吡啶酮类化合物, 或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药, 其特征在于:



和/或, 当 R6 和 R7 连接, 与相连的碳原子一起形成: 6 元杂环烷基、或被一个或多个取代基取代的 6 元杂环烷基时,



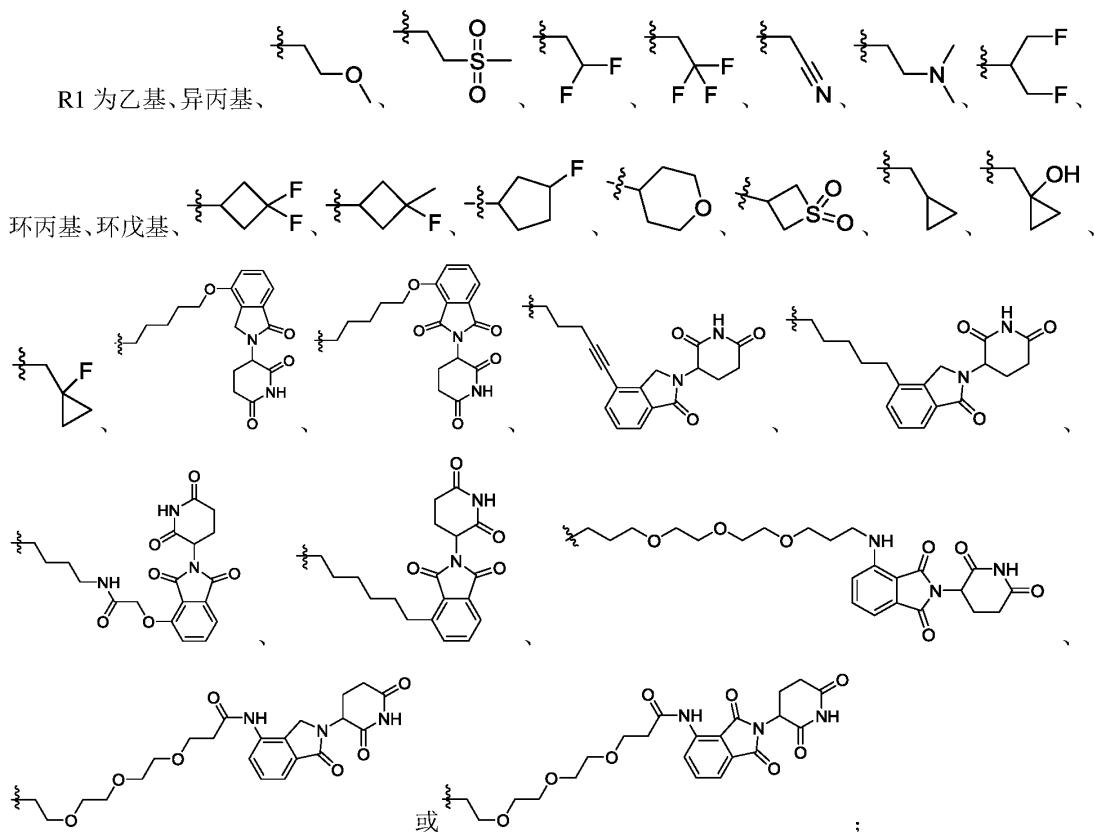
和/或, 所述的式 I 所示的吡咯酰胺并吡啶酮类化合物如式 II-1 或 II-2 所示:



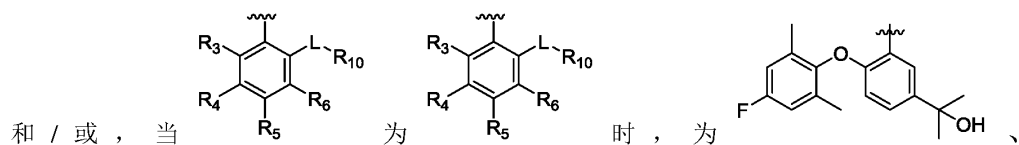
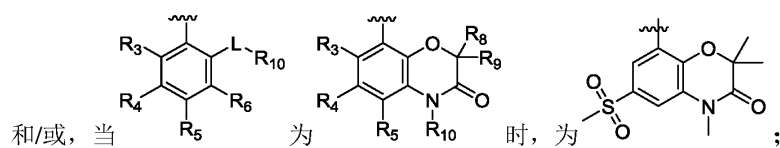
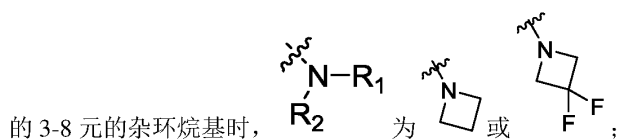
其中, R1、R2、R3、R4、R5、R6、L 和 R10 如上文

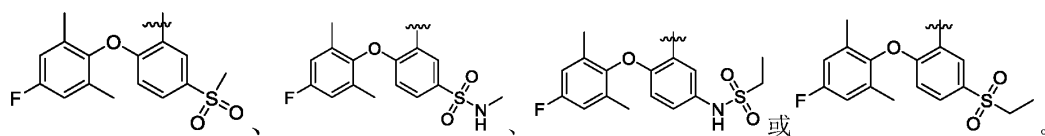
所定义；R8 和 R9 独立地为 C1-C6 的烷基。

9.如权利要求8所述的式I所示的吡咯酰胺并吡啶酮类化合物,或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药,其特征在于:



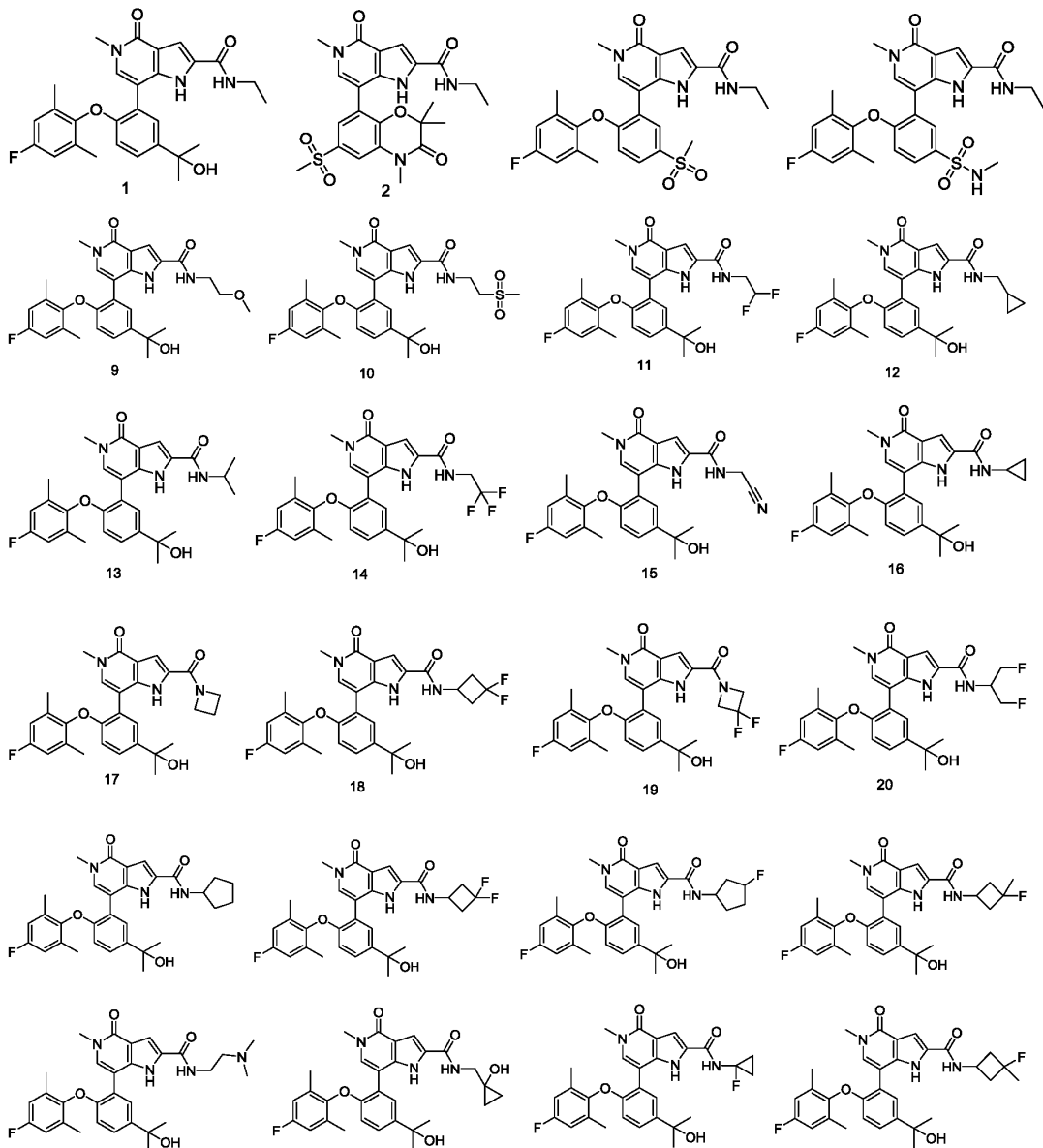
和/或, 当 R1 和 R2 连接, 与相连的 N 一起形成: 3-8 元的杂环烷基、或被一个或多个卤素取代

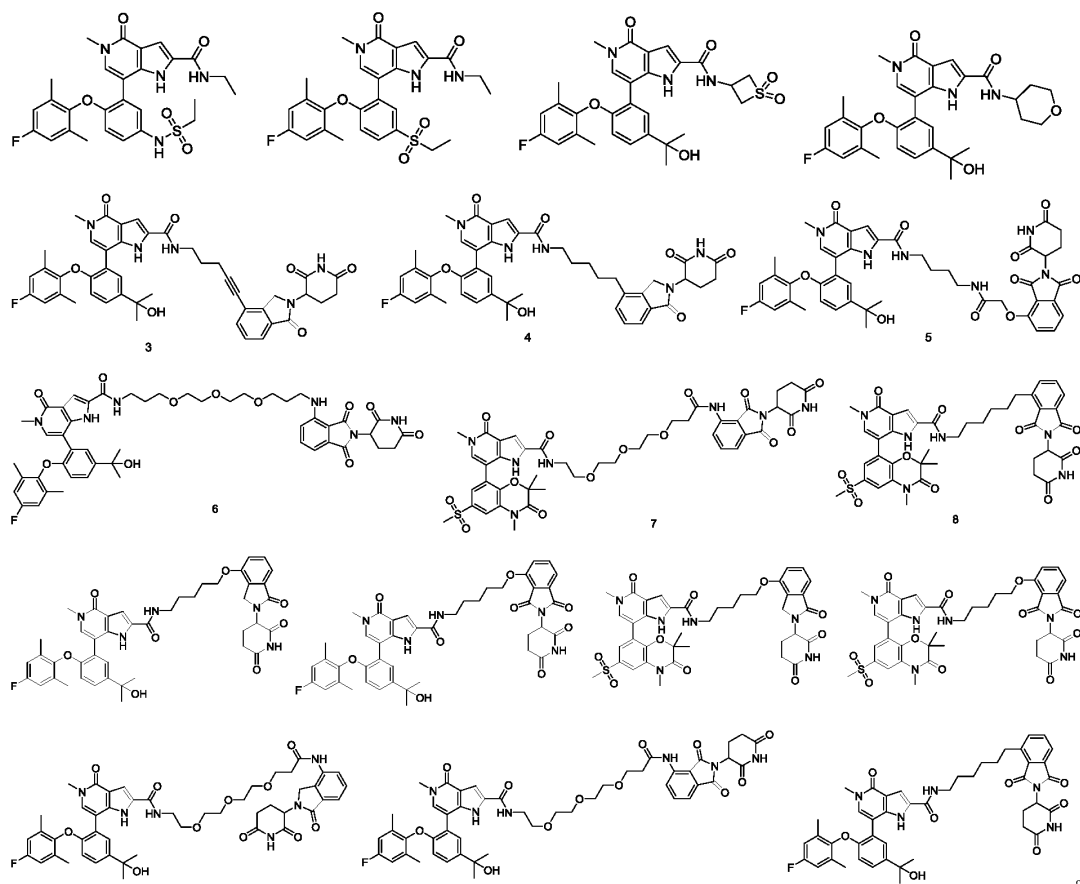




10.如权利要求1或4所述的式I所示的吡咯酰胺并吡啶酮类化合物,或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药,其特征在于:

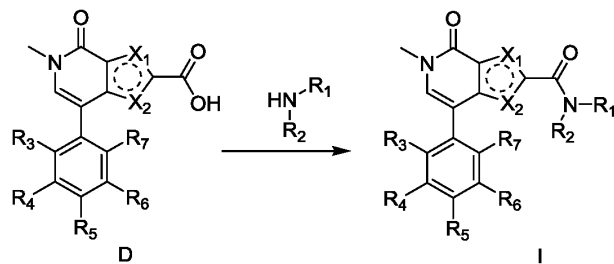
所述的如式I所示的吡咯酰胺并吡啶酮类化合物选自如下任一结构:



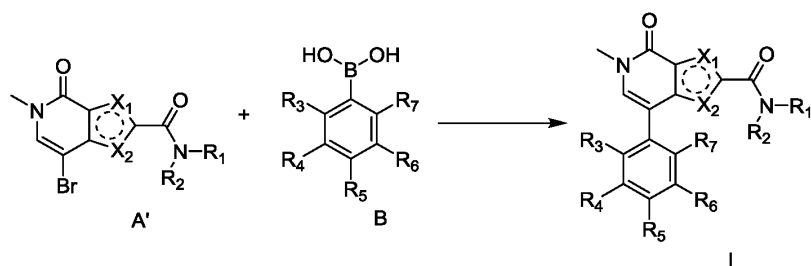


11. 一种如权利要求 1-10 中任一项所述的如式 I 所示的吡咯酰胺并吡啶酮类化合物的制备方法，其特征在于，其包括方案 1 或方案 2；

方案 1，其包括如下步骤：在溶剂中，在碱和缩合试剂存在下，将式所示 D 化合物与 R_1R_2NH 进行如下所示的缩合反应，得到所述的如式 I 所示的吡咯酰胺并吡啶酮类化合物即可；



方案 2，其包括如下步骤：在溶剂中，在碱和过渡金属催化剂存在下，将如式所示 A' 化合物和如式 B 所示的化合物进行如下所示的金属催化偶联反应，得到所述的如式 I 所示的吡咯酰胺并吡啶酮类化合物即可；



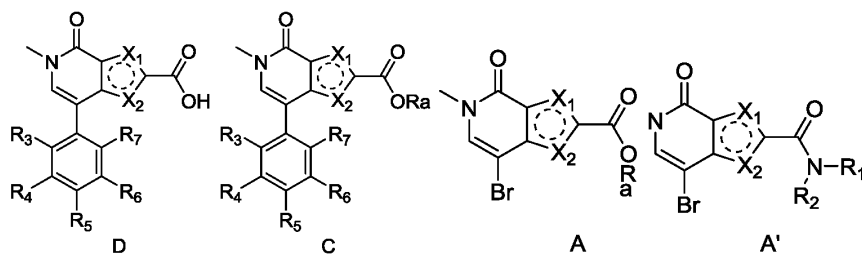
其中, X1、X2、R1、R2、R3、R4、R5、R6 和 R7 如权利要求 1-10 中任一项所定义。

12. 一种药物组合物, 其包含如权利要求 1-10 中任一项所述的如式 I 所示的吡咯酰胺并吡啶酮类化合物, 或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药, 和药学上可接受的载体。

13. 一种如权利要求 1-10 中任一项所述的如式 I 所示吡咯酰胺并吡啶酮类化合物, 或其药学上可接受的盐、或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、溶剂化物、多晶型物或前药、或者如权利要求 12 所述的药物组合物在制备 BRD 和/或 c-Myc 抑制剂、治疗或预防与 BRD 和/或 c-Myc 蛋白活性或表达量相关的疾病的药物、或治疗或预防肿瘤和/或炎症性疾病的药物中的应用;

所述的肿瘤选自非小细胞肺癌、小细胞肺癌、肺腺癌、肺鳞癌、乳腺癌、前列腺癌、肝癌、皮肤癌、胃癌、肠癌、胆管癌、脑癌、白血病、淋巴瘤、纤维瘤、肉瘤、基底细胞癌、胶质瘤、肾癌、黑色素瘤、骨癌、甲状腺癌、鼻咽癌、胰腺癌等; 所述的免疫性疾病和炎症性疾病独立地选自移植器官的排斥反应、痛风、鼻炎、脱发、阿尔茨海默氏病、阑尾炎、动脉粥样硬化、哮喘、关节炎、过敏性皮炎、贝切特氏病、大疱性皮肤病、胆囊炎、慢性特发性血小板减少性紫癜、慢性阻塞性肺病、肝硬化、退行性关节病、皮炎、皮炎、湿疹、肠炎、脑炎、胃炎、肾炎、桥本氏甲状腺炎、肝炎、垂体炎、炎性肠病、肠易激综合征、川崎病、脑脊膜炎、多发性硬化、心肌炎、重症肌无力、蕈样真菌病、肌炎、肾炎、骨髓炎、胰腺炎、帕金森病、心包炎、恶性贫血、肺炎、原发性胆汁性硬化性胆管炎、结节性多动脉炎、银屑病、纤维化、红斑狼疮、组织移植排斥、甲状腺炎、I 型糖尿病、尿道炎、葡萄膜炎、血管炎、白癜风和瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症。

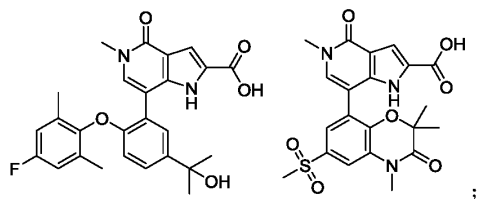
14. 一种如式 D、式 C、式 A、式 A' 所示的化合物,



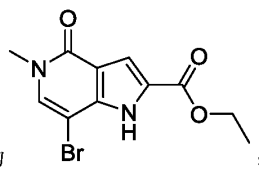
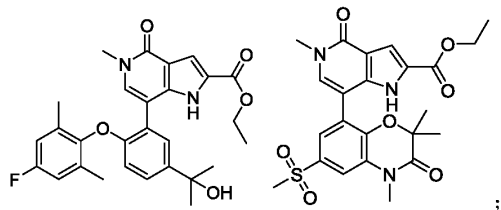
其中, X1、X2、R1、R2、R3、R4、R5、R6 和 R7 如权利要求 1-10 中任一项所定义; Ra 为 C1-C6 烷基。

15. 如权利要求 14 所述的如式 D、式 C、式 A、式 A' 所示的化合物, 其特征在于,

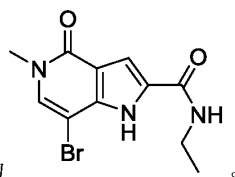
所述的如式 D 所示的化合物选自如下任一结构：



和/或，所述的如式 C 所示的化合物选自如下任一结构：



和/或，所述的如式 A 所示的化合物为



和/或，所述的如式 A'所示的化合物选为

