

己酮糖激酶抑制剂及其用途

技术领域

本发明涉及医药技术领域，具体涉及己酮糖激酶抑制剂化合物、其药学上可接受的盐、其酯或其立体异构体，含有所述化合物、其药学上可接受的盐、其酯或其立体异构体的药物组合物及制剂，制备所述化合物、其药学上可接受的盐、其酯或其立体异构体的方法，以及所述化合物、其药学上可接受的盐、其酯或其立体异构体在制备治疗和/或预防由 KHK 介导的疾病及相关疾病的药物中的用途。

背景技术

NAFLD/NASH 是代谢综合征的肝脏表现。饮食以及生活方式的改变导致西方国家和许多亚洲国家肥胖和代谢综合征的流行，从而导致 NAFLD 的发病率显著增加，已成为颇受关注的公共健康问题之一。非酒精性脂肪肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis, NASH) 是单纯性脂肪肝进一步发展的结果，其病理表现为脂质沉积、炎性细胞浸润、肝组织坏死和纤维化病变，进一步病变为更严重的肝硬化和肝细胞癌 (HCC)。NAFLD 不仅会影响患者的肝胆系统，还与胰岛素抵抗、血脂紊乱、动脉粥样硬化、脂肪栓塞、血液系统疾病等密切相关 (Friedman SL 等, Nat Med, 2018, 24: 908-22)。因为代谢综合征的所有组分均与肝脏脂肪含量有关，所以在代谢综合征的患者应该评估 NAFLD 风险。2 型糖尿病患者伴随胰岛素抵抗、肥胖、血脂异常、肝脏酶学异常，有 2 型糖尿病风险的人群 NAFLD 的流行亦较高。

由于饮料和加工食品中糖添加 (通常是蔗糖和高果糖玉米糖浆) 不断增加，导致现代人饮食中果糖的含量增加。高果糖摄入已被证明会引起许多不良代谢作用，它在肥胖和代谢综合征的发展中具有一定的作用，如体重增加，高脂血症，高血压和胰岛素抵抗 (a) Elliott SS, Keim NL, Stern JS, Teff K, Havel PJ. Fructose, weight gain, and the insulin resistance syndrome. (b) Bray GA. Soft drink consumption and obesity: it is all about fructose. Current opinion in lipidology. 2010; 21(1):51-7. (c) The American journal of clinical nutrition. 2002; 76(5):911-22. and cardiovascular disease. The American journal of clinical nutrition. 2007; 86(4):899-906.)。果糖促进了 NAFLD 的发生、发展，加剧了 NAFLD 的发展和恶化 (侍洪斌等，果糖与非酒精性脂肪肝的关联性研究, Medical Recapitulate 2017 23(9), 1685-1689)。同时，高果糖摄入会增加 NASH 和进展期肝纤维化的风险 (《2016 年欧洲肝病学会、欧洲糖尿病学会和欧洲肥胖学会临床实践指南: 非酒精性脂肪性肝病》)。不同于葡萄糖，果糖的代谢不受负反馈调控。果糖

相对于其他碳水化合物优先代谢，其代谢产生各种反应和信号代谢物，促进代谢疾病进展。在没有 KHK 的情况下，果糖消耗引起的体重增加和胰岛素抵抗被阻断(George Marek,1 Varinderpal Pannu,1 Prashanth Shanmugham,1 Brianna Pancione,1 Dominic Mascia,1 Sean Crosson,1 Takuji Ishimoto,2 and Yuri Y. Sautin¹; Adiponectin Resistance and Proinflammatory Changes in the Visceral Adipose Tissue Induced by Fructose Consumption via Ketohexokinase-Dependent Pathway; Diabetes 2015;64:508–518)。降低糖/HFCS（高果糖玉米糖浆）的摄入量和/或阻断尿酸的产生，有助于减少 NAFLD 及其肝硬化和慢性肝病的下游并发症(Thomas Jensen 等, Fructose and Sugar: A Major Mediator of Nonalcoholic Fatty Liver Disease, J Hepatol. 2018 May ; 68(5): 1063–1075.)。同时，人类基因诱变导致基本的果糖糖尿症，是一种罕见的无害的异常，其特征是在摄入含果糖的食物后尿液中出现果糖。T2D、肥胖及 NAFLD/NASH 及诸如心血管疾病及脑卒中等相关代谢类疾病的高患病率已导致对预防性保健及治疗性干预两者的需求增大。

己酮糖激酶（又称果糖激酶）为果糖代谢的基本酶。肝脏中 KHK 酶在 ATP（三磷酸腺苷）的协助下磷酸化果糖 C1 位，产生果糖-1-磷酸（F1P），进入正常代谢路径；同时 ATP 下游产生尿酸。两个替代性 mRNA 剪切体表达的人源性己酮糖激酶（hKHK）编码两个不同区域异构体酶 KHK-A 和 KHK-C。KHK-C 具有更低的 K_m 值，更高的 K_{cat} ，高于 405 倍的催化效率，说明 KHK-C 对果糖磷酸化的亲和力和能力明显比 KHK-A 高。虽然 KHK-A 表达广泛，KHK-C 分布于肝脏、肾脏、肠，但是 KHK-C 是体内果糖的主要代谢位点。

在人体内，葡萄糖通过多元醇通路经过中间体山梨糖醇转化为果糖，产生内源性果糖（Mingule A 等, Endogenous fructose production and metabolism in the liver contributes to the development of metabolic syndrome, Nat Commun. 2013;4:2434.），并且此通路的活性随高血糖症增加。研究表明敲除 KHK 小鼠被保护免受葡萄糖诱导的体重增加、胰岛素抗性及脂肪变性，表明在高血糖病况下，内源性产生的果糖可促成胰岛素抗性及脂肪变性（Lanaspa, M.A 等人, Nature Comm.4, 2434, 2013）。果糖是唯一在其代谢过程中产生尿酸的常见碳水化合物，同时果糖还会刺激氨基酸前体合成尿酸。因此，推测抑制 KHK 对其中涉及内源性或摄入果糖中的任一或两者的改变的许多疾病有益处。

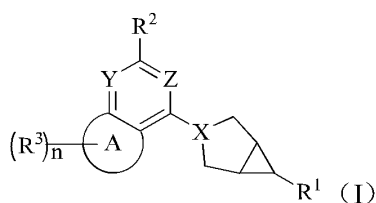
肝果糖激酶缺乏症是果糖尿症的基础。与这种良性条件相反，醛缩酶 B（果糖经 KHK 代谢途径中的下一种酶）的缺乏导致 F1P 在果糖摄入中的累积，并且可能导致细胞 ATP 的致死性消耗（遗传性果糖不耐受）。在果糖代谢路径中，紧接着 KHK 步骤下游负责分解 F1P 的酶为醛缩酶（ALDOB），该酶的缺失导致遗传性果糖不耐受症（HFI）。在 20000 人中约有 1 人

患病的罕见病症，该突变导致 F1P 积累、ATP 损耗后尿酸形成增加，其组合造成低血糖症、高尿酸血症及乳酸性酸中毒，以及其他代谢紊乱。HFI 阻断了果糖的下游代谢而导致急性症状，诸如呕吐、严重低血糖症、腹泻及腹痛，进而导致长期生长缺陷、肝及肾受损及潜在地死亡（Ali M 等人，J.Med.Genet.1998 年 5 月：35（5）;353-365）。患者在诊断之前通常经历一年生存，且唯一治疗方式为避免饮食中的果糖。而体内葡萄糖经过多元醇通路转化为内源性果糖并在体内代谢，对这种治疗方式也是一种挑战。大部分食品中果糖的存在对饮食提出了挑战。除了物理症状，许多患者由于其不同寻常的饮食需面对情感及社会的孤立，同时需要严格遵守饮食限制（HFI-INFO Discussion Board, <http://hfiinfo.proboards.com>.2015 年 12 月 14 日访问）。此外，含有果糖、山梨糖醇或转化糖的输注还会危及患者生命。此病症有高度未满足的临床需求。

发明内容

本发明的目的在于提供一种己酮糖激酶抑制剂及其应用。具体技术方案如下：

本发明首先提供了通式 (I) 所示的化合物、其药学上可接受的盐、酯或其立体异构体：



其中，

X、Y、Z 分别独立地选自- CR^4 -和-N-；

环 A 选自 3-14 元环烷基、3-14 元杂环基、6-12 元芳基和 5-12 元杂芳基；

R^1 选自氢，卤素，硝基，氰基， $-(\text{L})_m-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-(\text{L})_m-\text{CONR}^a\text{R}^b$ 、 $-(\text{L})_m-\text{CONHSO}_2\text{R}^a$ 、 $-(\text{L})_m-\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 $-(\text{L})_m-\text{SO}_2\text{NHCOR}^a$ 、 $-(\text{L})_m-\text{OR}^a$ 、 $-(\text{L})_m-\text{SR}^a$ 、 $-(\text{L})_m-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-(\text{L})_m-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-(\text{L})_m-\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-(\text{L})_m-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-(\text{L})_m-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-(\text{L})_m-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-(\text{L})_m-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-(\text{L})_m-\text{OS}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-(\text{L})_m-\text{OS}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-(\text{L})_m-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-(\text{L})_m-\text{S}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-(\text{L})_m-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-(\text{L})_m-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-(\text{L})_m-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-(\text{L})_m-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$ ，任选被一个或多个 Q1 取代的 $-(\text{L})_m-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-(\text{L})_m-\text{C}_{1-6}$ 烷氧基、 $-(\text{L})_m-\text{C}_{3-12}$ 环烷基、 $-(\text{L})_m-\text{C}_{3-12}$ 杂环基、 $-(\text{L})_m-\text{C}_{6-12}$ 芳基和 $-(\text{L})_m-\text{C}_{5-12}$ 杂芳基；

L 选自 C_{1-6} 亚烷基和卤代 C_{1-6} 亚烷基；

R^2 选自任选被一个或多个 Q2 取代的 3-12 元杂环基、3-12 元环烷基、5-12 元杂芳基、6-12

元芳基、5-12 元螺环基、5-12 元螺杂环基、5-12 元桥环基、5-12 元桥杂环基、N(C₁₋₆ 烷基)₂、N(C₁₋₆ 烷基)(C₃₋₈ 环烷基)、NH(C₁₋₆ 烷基)和 NH(C₃₋₈ 环烷基)；

每一 R³ 分别独立地选自氢，卤素，硝基，氰基，氨基，羟基，羧基，任选被一个或多个 Q3 取代的 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基氨基、二(C₁₋₆ 烷基)氨基、卤代 C₁₋₆ 烷基、羟基 C₁₋₆ 烷基、氨基 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、3-12 元环烷基、3-12 元杂环基、6-12 元芳基和 5-12 元杂芳基；

每一 R⁴ 分别独立地选自氢、氰基，及任选被一个或多个 Q4 取代的如下基团：C₁₋₆ 烷基、-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)NR^aR^b、-S(O)R^a、-S(O)OR^a、-S(O)NR^aR^b、-S(O)₂R^a、-S(O)₂OR^a、-S(O)₂NR^aR^b、3-12 元环烷基、3-12 元杂环基、6-12 元芳基和 5-12 元杂芳基；

每一 R^a、R^b 分别独立地选自氢、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基氨基、二(C₁₋₆ 烷基)氨基、卤代 C₁₋₆ 烷基、羟基 C₁₋₆ 烷基、氨基 C₁₋₆ 烷基和卤代 C₁₋₆ 烷氧基；

每一 Q1、Q2、Q3、Q4 分别独立地选自羟基、氨基、卤素、硝基、氰基、羧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基氨基、二(C₁₋₆ 烷基)氨基、卤代 C₁₋₆ 烷基、羟基 C₁₋₆ 烷基、氨基 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、3-10 元环烷基、3-10 元杂环基、6-10 元芳基和 5-10 元杂芳基；

m、n 分别独立地为 0-8 的整数。

在某些实施方案，前述通式 (I) 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其酯或其立体异构体，

其中，

X、Y、Z 分别独立地选自 -CR⁴- 和 -N-；

环 A 选自 3-12 元环烷基、3-12 元杂环基、6-10 元芳基和 5-10 元杂芳基；

R¹ 选自氢，卤素，硝基，氰基，-(L)_m-C(O)OR^a、-(L)_m-CONR^aR^b、-(L)_m-CONHSO₂R^a、-(L)_m-SO₂R^a、-(L)_m-SO₂NHCOR^a、-(L)_m-OR^a、-(L)_m-SR^a、-(L)_m-NR^aR^b、-(L)_m-C(O)R^a、-(L)_m-OC(O)R^a、-(L)_m-OC(O)OR^a、-(L)_m-OC(O)NR^aR^b、-(L)_m-NR^aC(O)R^b、-(L)_m-NR^aC(O)OR^b、-(L)_m-OS(O)R^a、-(L)_m-OS(O)OR^a、-(L)_m-OS(O)NR^aR^b、-(L)_m-S(O)NR^aR^b、-(L)_m-NR^aS(O)R^b、-(L)_m-OS(O)₂R^a、-(L)_m-S(O)₂NR^aR^b、-(L)_m-NR^aS(O)₂R^b，任选被一个或多个 Q1 取代的-(L)_m-C₁₋₆ 烷基、-(L)_m-C₁₋₆ 烷氧基、-(L)_m-C₃₋₁₀ 环烷基、-(L)_m-C₃₋₁₀ 杂环基、-(L)_m-C₆₋₁₀ 芳基和-(L)_m-C₅₋₁₀ 杂芳基；

L 选自 C₁₋₆ 亚烷基和卤代 C₁₋₆ 亚烷基；

R² 选自任选被一个或多个 Q2 取代的 3-8 元杂环基、3-8 元环烷基、5-10 元杂芳基、6-10 元芳基、5-10 元螺环基、5-10 元螺杂环基、5-10 元桥环基、5-10 元桥杂环基、N(C₁₋₆ 烷基)₂、N(C₁₋₆ 烷基)(C₃₋₈ 环烷基)、NH(C₁₋₆ 烷基)和 NH(C₃₋₈ 环烷基)；

每一 R^3 分别独立地选自氢, 卤素, 硝基, 氰基, 氨基, 羟基, 羧基, 任选被一个或多个 Q3 取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、二(C_{1-6} 烷基)氨基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3-10 元环烷基、3-10 元杂环基、6-10 元芳基和 5-10 元杂芳基;

每一 R^4 分别独立地选自氢、氰基, 及任选被一个或多个 Q4 取代的如下基团: C_{1-6} 烷基、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)OR^a$ 、 $-S(O)NR^aR^b$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-S(O)_2OR^a$ 和 $-S(O)_2NR^aR^b$;

每一 R^a 、 R^b 分别独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、二(C_{1-6} 烷基)氨基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基;

每一 Q1、Q2、Q3、Q4 分别独立地选自羟基、氨基、卤素、硝基、氰基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、二(C_{1-6} 烷基)氨基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基;

m、n 分别独立地为 0-6 的整数。

在某些实施方案, 前述通式 (I) 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其酯或其立体异构体,

其中,

X、Y、Z 分别独立地选自 $-CR^4$ -和 $-N-$;

环 A 选自 3-10 元环烷基、3-10 元杂环基、6-10 元芳基和 5-10 元杂芳基;

R^1 选自氢, 卤素, 硝基, 氰基, $-(L)_m-C(O)OR^a$ 、 $-(L)_m-CONR^aR^b$ 、 $-(L)_m-CONHSO_2R^a$ 、 $-(L)_m-SO_2R^a$ 、 $-(L)_m-SO_2NHCOR^a$ 、 $-(L)_m-OR^a$ 、 $-(L)_m-NR^aR^b$ 、 $-(L)_m-C(O)R^a$ 、 $-(L)_m-OC(O)R^a$ 、 $-(L)_m-NR^aC(O)R^b$ 、 $-(L)_m-NR^aC(O)OR^b$ 、 $-(L)_m-OS(O)_2R^a$ 、 $-(L)_m-S(O)_2NR^aR^b$ 、 $-(L)_m-NR^aS(O)_2R^b$, 任选被一个或多个 Q1 取代的 $-(L)_m-C_{1-4}$ 烷基和 $-(L)_m-C_{1-4}$ 烷氧基;

L 选自 C_{1-4} 亚烷基和卤代 C_{1-4} 亚烷基;

R^2 选自任选被一个或多个 Q2 取代的 3-8 元杂环基、3-8 元环烷基、5-10 元杂芳基、6-10 元芳基、5-10 元螺环基、5-10 元螺杂环基、 $N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $N(C_{1-4} \text{ 烷基})(C_{3-6} \text{ 环烷基})$ 、 $NH(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 和 $NH(C_{3-6} \text{ 环烷基})$;

每一 R^3 分别独立地选自氢, 卤素, 硝基, 氰基, 氨基, 羟基, 羧基, 任选被一个或多个 Q3 取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基氨基、二(C_{1-4} 烷基)氨基、卤代 C_{1-4} 烷基、羟基 C_{1-4} 烷基、氨基 C_{1-4} 烷基和卤代 C_{1-4} 烷氧基;

每一 R^4 分别独立地选自氢、氰基, 及任选被一个或多个 Q4 取代的如下基团: C_{1-4} 烷基、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-S(O)_2OR^a$ 和 $-S(O)_2NR^aR^b$;

每一 R^a 、 R^b 分别独立地选自氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基氨基、二(C_{1-4} 烷基)氨基、卤代 C_{1-4} 烷基、羟基 C_{1-4} 烷基、氨基 C_{1-4} 烷基和卤代 C_{1-4} 烷氧基；

每一 Q1、Q2、Q3、Q4 分别独立地选自羟基、氨基、卤素、硝基、氰基、羧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基氨基、二(C_{1-4} 烷基)氨基、卤代 C_{1-4} 烷基、羟基 C_{1-4} 烷基、氨基 C_{1-4} 烷基和卤代 C_{1-4} 烷氧基；

m、n 分别独立地为 0-6 的整数。

在某些实施方案，前述通式 (I) 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其酯或其立体异构体，

X、Y、Z 分别独立地选自 $-CR^4$ -和 $-N-$ ；

环 A 选自 3-10 元环烷基和 3-10 元杂环基；

R^1 选自 $-(L)_m-C(O)OR^a$ 、 $-(L)_m-CONR^aR^b$ 、 $-(L)_m-CONHSO_2R^a$ 、 $-(L)_m-SO_2R^a$ 、 $-(L)_m-SO_2NHCOR^a$ 、 $-(L)_m-OR^a$ 、 $-(L)_m-NR^aR^b$ 、 $-(L)_m-C(O)R^a$ 、 $-(L)_m-OC(O)R^a$ 、 $-(L)_m-NR^aC(O)R^b$ 、 $-(L)_m-NR^aC(O)OR^b$ 、 $-(L)_m-OS(O)_2R^a$ 、 $-(L)_m-S(O)_2NR^aR^b$ 、 $-(L)_m-NR^aS(O)_2R^b$ ，及任选被 1-4 个 Q1 取代的 $-(L)_m-C_{1-4}$ 烷基和 $-(L)_m-C_{1-4}$ 烷氧基；

L 选自 C_{1-3} 亚烷基和卤代 C_{1-3} 亚烷基；

R^2 选自任选被 1-4 个 Q2 取代的 3-6 元杂环基、3-6 元环烷基、5-8 元杂芳基、6-8 元芳基、5-8 元螺环基、5-8 元螺杂环基和 $N(C_{1-4}$ 烷基) (C_{3-6} 环烷基)；

每一 R^3 分别独立地选自氢，卤素，硝基，氰基，氨基，羟基，羧基，任选被 1-4 个 Q3 取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基氨基、二(C_{1-4} 烷基)氨基、卤代 C_{1-4} 烷基、羟基 C_{1-4} 烷基、氨基 C_{1-4} 烷基和卤代 C_{1-4} 烷氧基；

每一 R^4 分别独立地选自氢，或任选被一个或多个 Q4 取代的如下基团： C_{1-4} 烷基、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-S(O)_2R^a$ 和 $-S(O)_2NR^aR^b$ ；

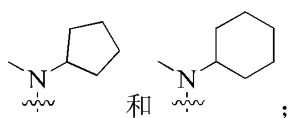
每一 R^a 、 R^b 分别独立地选自氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基氨基、二(C_{1-4} 烷基)氨基、卤代 C_{1-4} 烷基、羟基 C_{1-4} 烷基、氨基 C_{1-4} 烷基和卤代 C_{1-4} 烷氧基；

每一 Q1、Q2、Q3、Q4 分别独立地选自羟基、氨基、卤素、硝基、氰基、羧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基氨基、二(C_{1-4} 烷基)氨基、卤代 C_{1-4} 烷基、羟基 C_{1-4} 烷基、氨基 C_{1-4} 烷基和卤代 C_{1-4} 烷氧基；

m、n 分别独立地为 0-4 的整数。

在某些实施方案，前述通式 (I) 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其酯或其立体异构体，

其中，



每一 R^3 分别独立地选自氢、卤素、硝基、氰基、氨基、羟基和羧基；

每一 R^a 、 R^b 分别独立地选自氢、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基；

每一 $Q2$ 分别独立地选自羟基、氨基、氟、氯、溴、碘、硝基、氰基、羧基、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、甲基氨基、二甲氨基、三氟甲基和三氟甲氧基；

m 、 n 分别独立地为 0、1、2 或 3。

在某些实施方案，前述通式 (I) 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其酯或其立体异构体，

其中，

X 、 Y 、 Z 分别独立地为 $-N-$ ；

环 A 为 4-7 元环烷基；

R^1 选自 $-(L)_m-C(O)OR^a$ 、 $-(L)_m-CONR^aR^b$ 、 $-(L)_m-SO_2R^a$ 、 $-(L)_m-OR^a$ 、 $-(L)_m-NR^aR^b$ 、 $-(L)_m-C(O)R^a$ 、 $-(L)_m-OC(O)R^a$ ，任选被 1-3 个 $Q1$ 取代的 $-(L)_m-C_{1-4}$ 烷基和 $-(L)_m-C_{1-4}$ 烷氧基；

L 为 C_{1-3} 亚烷基；

R^2 选自任选被 1-3 个 $Q2$ 取代的 4-6 元杂环基、5-6 元杂芳基和 $N(C_{1-4}$ 烷基) (C_{3-6} 环烷基)；

每一 R^3 分别独立地选自氢、卤素、硝基、氰基、氨基、羟基和羧基；

每一 R^a 、 R^b 分别独立地选自氢和 C_{1-4} 烷基；

每一 $Q1$ 、 $Q2$ 分别独立地选自羟基、氨基、卤素、硝基、氰基、羧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基氨基、二(C_{1-4} 烷基)氨基、卤代 C_{1-4} 烷基、羟基 C_{1-4} 烷基、氨基 C_{1-4} 烷基和卤代 C_{1-4} 烷氧基；

m 、 n 分别独立地为 0-3 的整数。

在某些实施方案，前述通式 (I) 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其酯或其立体异构体，

其中，

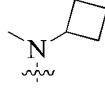
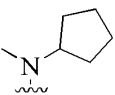
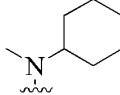
X、Y、Z 分别独立地为-N-;

环 A 为 4-7 元环烷基;

R^1 选自 $-(L)_m-C(O)OR^a$ 、 $-(L)_m-CONR^aR^b$ 、 $-(L)_m-SO_2R^a$ 、 $-(L)_m-OR^a$ 、 $-(L)_m-NR^aR^b$ 、 $-(L)_m-C(O)R^a$, 任选被 1-3 个 $Q1$ 取代的 $-(L)_m-C_{1-4}$ 烷基和 $-(L)_m-C_{1-4}$ 烷氧基;

L 为亚甲基;

R^2 选自任选被 1-3 个 $Q2$ 取代的氧杂环丁基、氮杂环丁基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、吡咯烷基、咪唑烷基、噁唑烷基、噻唑烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、呋喃基、吡喃基、吡咯基、噻吩基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、咪唑基、吡唑基、恶唑基、异恶唑基、噁二

唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基、四嗪基、、、 和  ;

每一 R^3 分别独立地选自氢、卤素、硝基、氰基、氨基、羟基和羧基;

每一 R^a 、 R^b 分别独立地选自氢、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基;

每一 $Q2$ 分别独立地选自羟基、氨基、氟、氯、溴、碘、硝基、氰基、羧基、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、甲基氨基、二甲氨基、三氟甲基和三氟甲氧基;

m、n 分别独立地为 1、2 或 3。

在某些实施方案, 前述通式 (I) 所示的化合物、其药学上可接受的盐、其酯或其立体异构体,

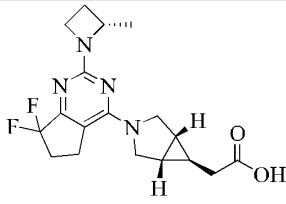
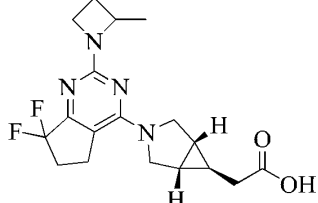
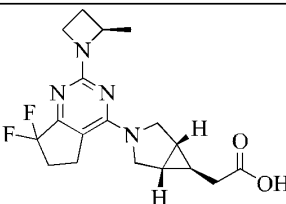
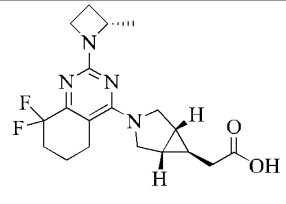
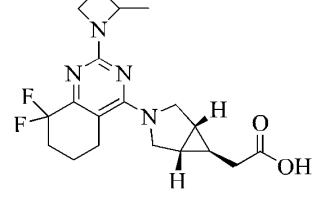
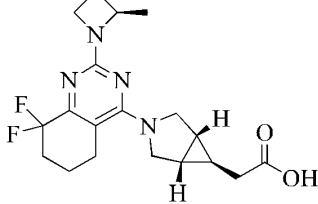
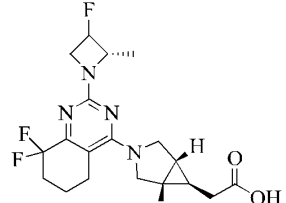
其中, 环 A 为 5-6 元环烷基; 优选 5-6 元部分饱和环烷基、5-6 元饱和环烷基。

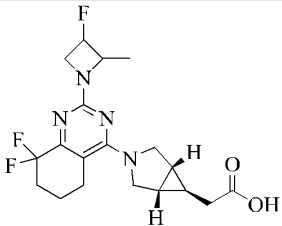
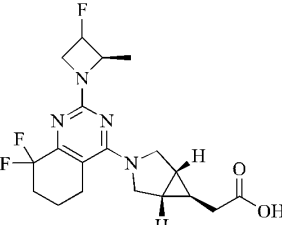
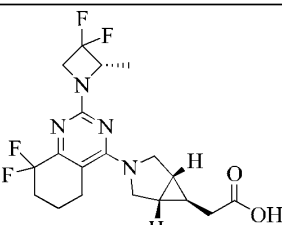
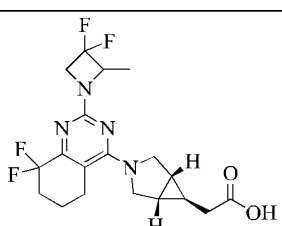
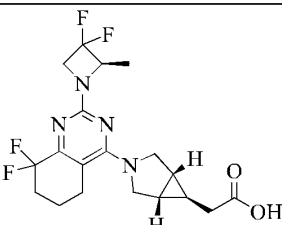
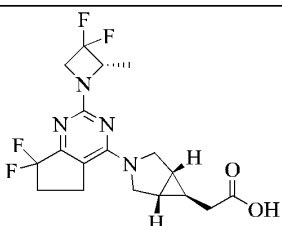
本发明所述的任一实施方式中的任一取代基的选择可以相互组合, 其组合后的技术方案仍包含在本发明的保护范围之内。

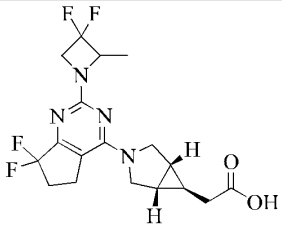
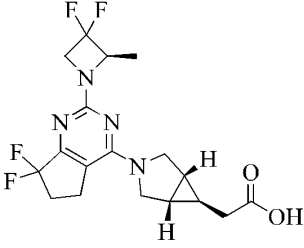
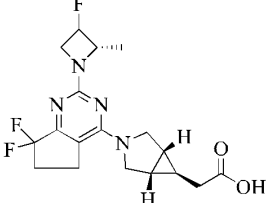
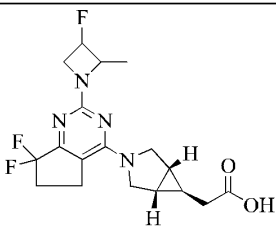
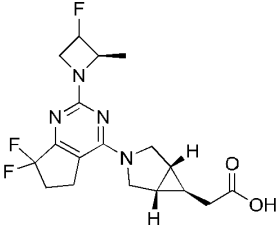
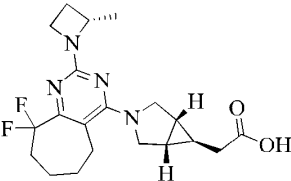
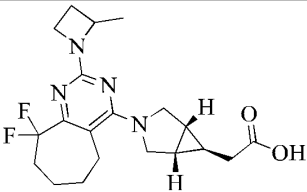
本发明的一些实施方式中, 前述通式 (I) 所述的化合物、其药学上可接受的盐、酯或其立体异构体的结构见表 1:

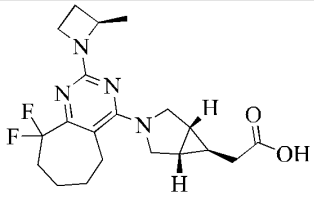
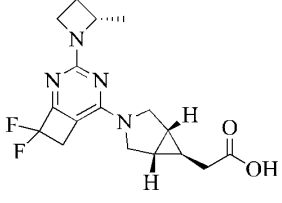
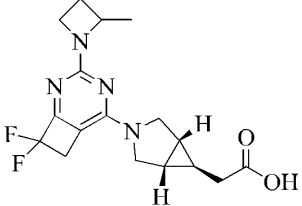
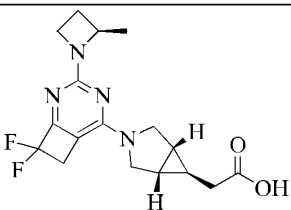
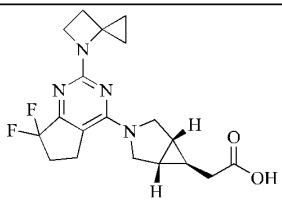
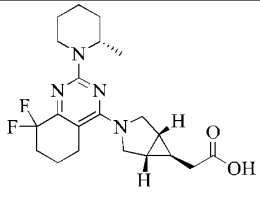
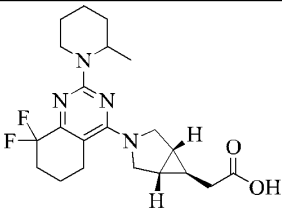
表 1

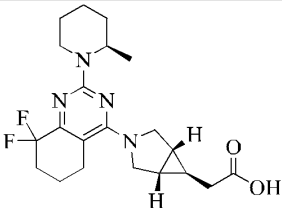
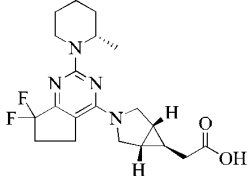
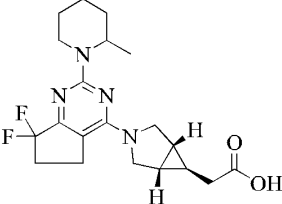
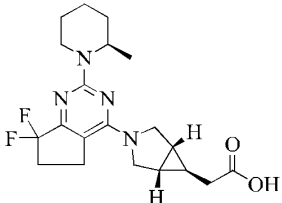
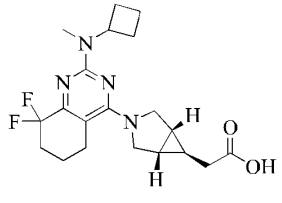
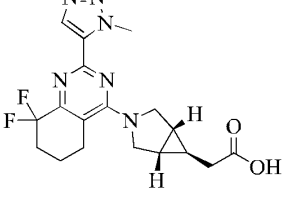
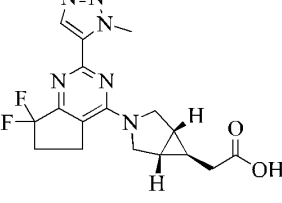
编号	结构
----	----

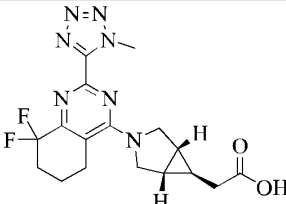
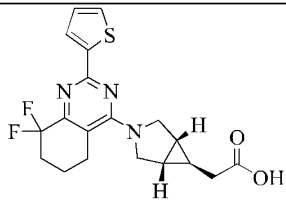
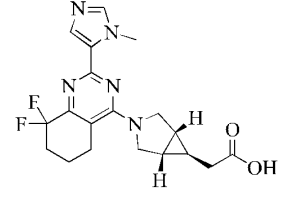
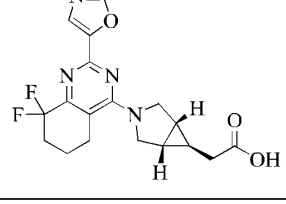
化合物1	
化合物1-1	
化合物1-2	
化合物2	
化合物2-1	
化合物2-2	
化合物3	

化合物3-1	
化合物3-2	
化合物4	
化合物4-1	
化合物4-2/化合物4-3	
化合物5	

化合物5-1	
化合物5-2	
化合物6	
化合物6-1	
化合物6-2	
化合物7	
化合物7-1	

化合物7-2	
化合物8	
化合物8-1	
化合物8-2	
化合物9	
化合物10	
化合物10-1	

化合物11	
化合物12	
化合物12-1	
化合物13	
化合物14	
化合物15	
化合物16	

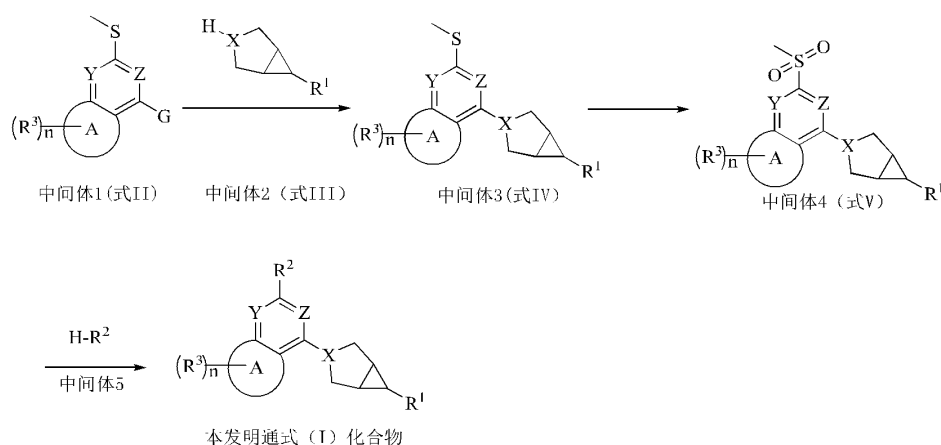
化合物17	
化合物18	
化合物19	
化合物20	

本发明所述的“药学上可接受的盐”是指可药用的酸和碱的加成盐。

本发明所述的“酯”是指药学上可接受的酯，尤其指如下酯，其在活体内水解且包括容易在人体内分解留下母体化合物（通式(I)所述的化合物）或其盐的酯。本发明的一些实施方式中，其中药学上可接受的酯，包括：衍生自药学上可接受的脂族羧酸及磷酸。

本发明通式(I)所示的化合物的“立体异构体”是指当式(I)所示的化合物存在不对称碳原子时，会产生对映异构体；当化合物存在碳碳双键或环状结构时，会产生顺反异构体；当化合物存在酮或肟时，会产生互变异构体，本发明的一些实施方式中，立体异构体包括但不限于：对映异构体、非对映异构体、消旋异构体、顺反异构体、互变异构体、几何异构体、差向异构体及其混合物。

本发明的实施例还提供了上述化合物的两种制备方法，但不仅限于以下方法，制备方法一的反应方程式如下：



步骤1 中间体1的制备

自己制备中间体1。

步骤2 中间体2的制备

参考文献 (US15/381,295) 的制备方法进行制备。

步骤3 中间体3的制备

中间体1溶于适当溶剂 (例如NMP), 加入中间体2和碱性物质 (例如碳酸钾), 70-100℃反应10-40小时, 加入水, 适当有机溶剂 (例如乙酸乙酯) 萃取, 有机相浓缩, 经适当方法 (例如硅胶柱层析) 得中间体3。

步骤4 中间体4的制备

中间体3溶于适当溶剂 (例如二氯甲烷), 加入间氯过氧苯甲酸, 10-30℃反应0.5-5小时, 加入适当物质 (例如硫代硫酸钠) 淬灭反应, 适当试剂 (例如饱和碳酸钠、饱和食盐水) 洗涤, 干燥, 浓缩, 经适当方法 (例如硅胶柱层析) 得中间体4。

步骤5 本发明通式 (I) 化合物的制备

中间体4溶于适当溶剂 (例如NMP), 加入DIEA, H-R²或R²的盐, 100-200℃反应1-5小时, 加入水, 适当有机溶剂 (例如乙酸乙酯) 萃取, 旋干, 将旋干物溶于适当溶剂 (例如THF/H₂O), 加入碱性试剂 (例如NaOH、KOH等), 10-50℃反应0.2-5小时, 调节pH为4.5-5.5, 浓缩, 经适当方法 (例如硅胶柱层析) 得本发明通式 (I) 化合物。

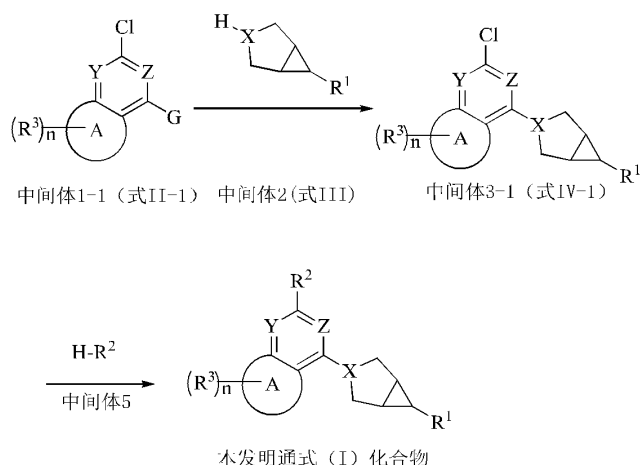
上述制备工艺还可以简单地概括为以下步骤:

将式(II)所示的化合物与式(III)所示的化合物反应, 得到式(IV)所示的化合物;

式(IV)所示的化合物中的硫基通过官能团转化反应, 得到式(V)所示的化合物;

式(V)所示的化合物通过反应得到通式 (I) 所示的化合物。

制备方法二的反应方程式如下:



步骤1 中间体1-1的制备

自己制备中间体1-1。

步骤2 中间体2的制备

参考文献 (US15/381,295) 的制备方法进行制备。

步骤3 中间体3-1的制备

中间体1-1溶于适当溶剂 (例如乙腈), 加入中间体2和碱性物质 (例如DIPEA), 70-100°C 反应10-30小时, 旋干, 经适当方法 (例如硅胶柱层析) 得中间体3-1。

步骤4 本发明通式 (I) 化合物的制备

中间3-1溶于适当溶剂 (例如二氧六环), 加入H-R², Pd(pph₃)Cl₂, x-phos, 在氮气保护下于80-200°C 反应10-20小时, 冷却至10-30°C, 旋干, 经适当方法 (例如硅胶柱层析) 得产物, 将该产物溶于适当有机溶剂 (例如四氢呋喃和水), 加入碱性试剂 (例如NaOH、KOH等), 10-30°C 反应0.5-5小时, 调节pH为酸性, 过滤得本发明通式 (I) 化合物。

上述制备工艺还可以简单地概括为以下步骤:

将式(II-1)所示的化合物与式(III)所示的化合物反应, 得到式(IV-1)所示的化合物;

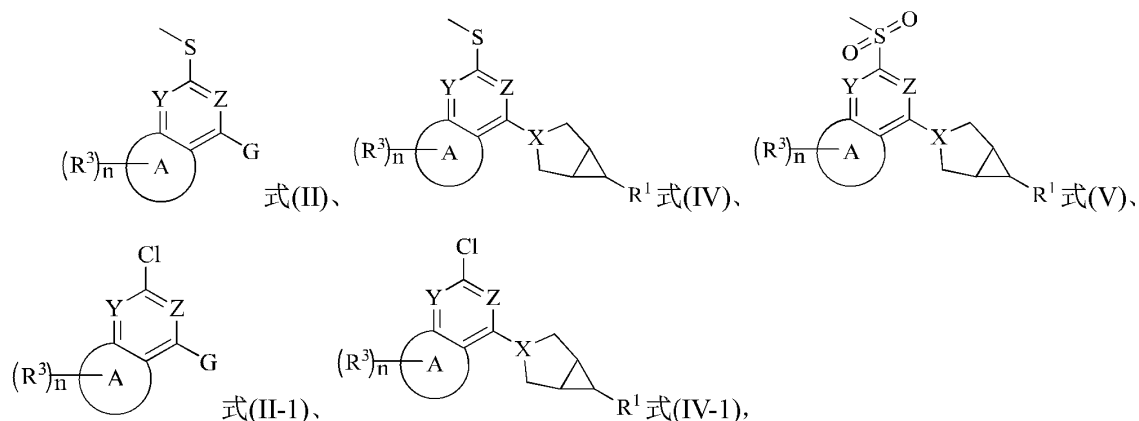
式(IV-1)所示的化合物通过反应得到通式 (I) 所示的化合物。

所述的“官能团转化反应”可以采用已知的化学合成方法来实现, 包括但不限于取代反应、加成反应、消除反应、脱水反应、水解反应、氧化反应及酯化反应等, 这些反应对于化学领域的技术人员是熟知的, 本发明在此不再进行限定; 具体实施过程中, 可以通过一步反应实现, 也可以通过多步反应实现。

另外, 一些必需的起始原料, 例如用于合成中间体的原料, 可以按照有机化学手册中所描述的类似的步骤和方法来合成, 本发明在此不再另行限定。

以上反应方程式中的取代基G为卤素; R¹、R²、R³、X、Y、Z、n及环A如前文所定义。

本发明还提供了用于合成通式(I)所示化合物的中间体,其具有以下结构式:



其中,取代基G为卤素; R^1 、 R^3 、X、Y、Z、n及环A如前文所定义。

本发明还提供了一种药物组合物,其含有前述通式(I)所示的化合物、其药学上可接受的盐、酯或其立体异构体,及一种或多种第二治疗活性剂,任选地,所述药物组合物还包含一种或多种药用载体和/或稀释剂。

本发明还提供了一种药物制剂,其含有前述通式(I)所示的化合物、其药学上可接受的盐、酯或其立体异构体,及一种或多种药用载体和/或稀释剂;所述药物制剂为临床上或药学上可接受的任一剂型。

在本发明的一些实施方式中,上述药物制剂可以以口服、肠胃外、直肠或经肺给药等方式施用于需要这种治疗的患者或受试者。用于口服给药时,所述药物组合物可制成口服制剂,例如可以制成常规的口服固体制剂,如片剂、胶囊剂、丸剂、颗粒剂等;也可制成口服液体制剂,如口服溶液剂、口服混悬剂、糖浆剂等。制成口服制剂时,可以加入适宜的填充剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂等。用于肠胃外给药时,上述药物制剂也可制成注射剂,包括注射液、注射用无菌粉末与注射用浓溶液。制成注射剂时,可采用现有制药领域中的常规方法生产,配置注射剂时,可以不加入附加剂,也可以根据药物的性质加入适宜的附加剂。用于直肠给药时,所述药物组合物可制成栓剂等。用于经肺给药时,所述药物组合物可制成吸入剂或喷雾剂等。

本发明的药物组合物或药物制剂中可用的药用载体和/或稀释剂可以是药物制剂领域中任何常规的载体和/或稀释剂,特定载体和/或稀释剂的选择将取决于用于治疗特定患者的给药方式或疾病类型和状态。用于特定给药模式的合适药物组合物的制备方法完全在药物领域技术人员知识范围内。例如,药用载体和/或稀释剂可以包括药学领域常规的溶剂、稀释剂、分散剂、助悬剂、表面活性剂、等渗剂、增稠剂、乳化剂、粘合剂、润滑剂、稳定剂、水合

剂、乳化加速剂、缓冲剂、吸收剂、着色剂、离子交换剂、脱模剂、涂布剂、矫味剂、和抗氧化剂等。必要时，还可以在药物组合物中加入香味剂、防腐剂和甜味剂等。

本发明还提供了前述通式 (I) 所示的化合物、其药学上可接受的盐、酯或其立体异构体、前述的药物制剂或前述的药物组合物在制备用于治疗和/或预防KHK介导的疾病及相关疾病的药物中的用途；所述KHK介导的疾病及相关疾病选自内分泌失调病、泌尿类疾病、代谢类疾病、非酒精性脂肪肝炎、肝硬化、脂肪肝、肝炎、肝脏衰竭、遗传性果糖不耐受症、非酒精性脂肪肝病、肝胆类疾病、纤维化疾病、心脑血管类疾病、免疫炎症类疾病、中枢神经类疾病、胃肠道类疾病、过度增殖性疾病诸如癌症等。

本发明还提供了前述通式 (I) 所示的化合物、其药学上可接受的盐、酯或其立体异构体、前述的药物制剂或前述的药物组合物在治疗/或预防KHK介导的疾病及相关疾病中的应用；所述KHK介导的疾病及相关疾病选自内分泌失调病、泌尿类疾病、代谢类疾病、非酒精性脂肪肝炎、肝硬化、脂肪肝、肝炎、肝脏衰竭、遗传性果糖不耐受症、非酒精性脂肪肝病、肝胆类疾病、纤维化疾病、心脑血管类疾病、免疫炎症类疾病、中枢神经类疾病、胃肠道类疾病、过度增殖性疾病诸如癌症等。

本发明还提供了一种治疗疾病的方法，该方法包括向有需要的患者给药治疗有效量的前述通式 (I) 所示的化合物、其药学上可接受的盐、酯或其立体异构体、前述的药物制剂或前述的药物组合物，其中，所述疾病为KHK介导的疾病及相关疾病；所述KHK介导的疾病及相关疾病选自内分泌失调病、泌尿类疾病、代谢类疾病、非酒精性脂肪肝炎、肝硬化、脂肪肝、肝炎、肝脏衰竭、遗传性果糖不耐受症、非酒精性脂肪肝病、肝胆类疾病、纤维化疾病、心脑血管类疾病、免疫炎症类疾病、中枢神经类疾病、胃肠道类疾病、过度增殖性疾病诸如癌症等。

在本申请的说明书和权利要求书中，化合物都是依据化学结构式而命名，如果表示同一化合物时化合物的命名和化学结构式不符，以化学结构式为准。

在本申请中，除非另有说明，否则本文中使用的科学和技术名词具有本领域技术人员通常理解的含义，然而为了更好地理解本发明，下面提供了部分术语的定义。当本申请所提供的术语的定义和解释与本领域技术人员所通常理解的含义不符的时候，以本申请所提供的术语的定义和解释为准。

本发明所述的“卤素”是指氟、氯、溴和碘，优选氟和氯。

本发明所述的“卤代”是指取代基中的任一氢可被一个或多个相同或不同的卤素取代。“卤素”如前文所定义。

本发明所述的“C₁₋₆ 烷基”表示直链或支链的含有 1-6 个碳原子的烷基，包括例如“C₁₋₅ 烷基”、“C₁₋₄ 烷基”、“C₁₋₃ 烷基”、“C₁₋₂ 烷基”、“C₂₋₆ 烷基”、“C₂₋₅ 烷基”、“C₂₋₄ 烷基”、“C₂₋₃ 烷基”、“C₃₋₆ 烷基”、“C₃₋₅ 烷基”、“C₃₋₄ 烷基”、“C₄₋₆ 烷基”、“C₄₋₅ 烷基”、“C₅₋₆ 烷基”等，具体实例包括但不限于：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、异戊基、2-甲基丁基、新戊基、1-乙基丙基、正己基、异己基、3-甲基戊基、2-甲基戊基、1-甲基戊基、3,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、1,2-二甲基丙基等。本发明所述的“C₁₋₄ 烷基”指C₁₋₆ 烷基中的含有 1-4 个碳原子的具体实例。

本发明所述的“C₁₋₆ 亚烷基”指上述所述C₁₋₆ 烷基去除一个氢原子形成的基团，包括例如“C₁₋₅ 亚烷基”、“C₁₋₄ 亚烷基”、“C₁₋₃ 亚烷基”、“C₁₋₂ 亚烷基”、“C₂₋₆ 亚烷基”、“C₂₋₅ 亚烷基”、“C₂₋₄ 亚烷基”、“C₂₋₃ 亚烷基”、“C₃₋₆ 亚烷基”、“C₃₋₅ 亚烷基”、“C₃₋₄ 亚烷基”、“C₄₋₆ 亚烷基”、“C₄₋₅ 亚烷基”、“C₅₋₆ 亚烷基”等，具体实例包括但不限于：亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚丁基、亚戊基、亚己基等。本发明所述的“C₁₋₄ 亚烷基”指C₁₋₆ 亚烷基中的含有 1-4 个碳原子的具体实例。

本文所述的“C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基氨基、二(C₁₋₆ 烷基)氨基”是指以 C₁₋₆ 烷基-O-、C₁₋₆ 烷基-NH-、(C₁₋₆ 烷基)₂-N-方式形成的基团，其中“C₁₋₆ 烷基”的定义如前文所述。

本文所述的“C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷基氨基、二(C₁₋₄ 烷基)氨基”是指以 C₁₋₄ 烷基-O-、C₁₋₄ 烷基-NH-、(C₁₋₄ 烷基)₂-N-方式形成的基团，其中“C₁₋₄ 烷基”的定义如前文所述。

本文所述的“卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 亚烷基、羟基 C₁₋₆ 烷基、氨基 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基”是指一至多个，例如 1-4 个、1-3 个、1-2 个卤素原子、羟基、氨基分别取代 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 亚烷基、C₁₋₆ 烷氧基中的氢原子所形成的基团。

本文所述的“卤代 C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 亚烷基、羟基 C₁₋₄ 烷基、氨基 C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷氧基”是指一至多个，例如 1-4 个、1-3 个、1-2 个卤素原子、羟基、氨基分别取代 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 亚烷基、C₁₋₄ 烷氧基中的氢原子所形成的基团。

本发明所述的“3-14 元环烷基”是指含有 3-14 个碳原子的饱和或部分饱和的且不具有芳香性的环状烷基，包括“3-8 元环烷基”和“8-14 元稠环烷基”，优选“3-12 元环烷基”、“3-10 元环烷基”。

本发明所述的“3-8 元环烷基”是指含有 3-8 个碳原子的饱和或部分饱和的且不具有芳香性的单环环状烷基，包括“3-8 元饱和环烷基”和“3-8 元部分饱和环烷基”；优选“3-4 元环烷基”、“3-5 元环烷基”、“3-6 元环烷基”、“3-7 元环烷基”、“4-5 元环烷基”、“4-6 元环烷基”、“4-7 元环烷基”、“4-8 元环烷基”、“5-6 元环烷基”、“5-7 元环烷基”、“5-8 元环烷基”、“6-7 元环烷基”、

“6-8 元环烷基”、“7-8 元环烷基”、“3-6 元饱和环烷基”、“4-7 元饱和环烷基”、“4-8 元饱和环烷基”、“5-8 元饱和环烷基”、“5-7 元饱和环烷基”、“5-6 元饱和环烷基”、“3-6 元部分饱和环烷基”、“4-7 元部分饱和环烷基”、“4-8 元部分饱和环烷基”、“5-8 元部分饱和环烷基”、“5-7 元部分饱和环烷基”、“5-6 元部分饱和环烷基”等。所述的“3-8 元饱和环烷基”的具体实例包括但不限于：环丙烷基（环丙基）、环丁烷基（环丁基）、环戊烷基（环戊基）、环己烷基（环己基）、环庚烷基（环庚基）、环辛烷基（环辛基）等；所述的“3-8 元部分饱和环烷基”的具体实例包括但不限于环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环戊二烯基、环己烯基、环己-1,3-二烯、环己-1,4-二烯、环庚烯基、环庚-1,3-二烯基、环庚-1,4-二烯基、环庚-1,3,5-三烯基、环辛烯基、环辛-1,3-二烯基、环辛-1,4-二烯基、环辛-1,5-二烯基、环辛-1,3,5-三烯基、环辛四烯基等。

本发明所述的“8-14 元稠环基”是指由两个或两个以上环状结构彼此共用两个相邻的碳原子所形成的含有 8-14 个环原子的、饱和或部分饱和的、非芳香性环状基团，所述的稠环中的一个环可以为芳香性环，但稠环整体不具备芳香性；包括“8-12 元稠环基”、“8-10 元稠环基”、“8-9 元稠环基”、“9-10 元稠环基”等，其稠和方式可以为：5-6 元环烷基并 5-6 元环烷基、苯并 5-6 元环烷基、苯并 5-6 元饱和环烷基等。其实例包括但不限于：二环[3.1.0]己烷基、二环[4.1.0]庚烷基、二环[2.2.0]己烷基、二环[3.2.0]庚烷基、二环[4.2.0]辛烷基、八氢并环戊二烯基、八氢-1H-茛基、十氢化萘基、十四氢菲基、双环[3.1.0]己-2-烯基、双环[4.1.0]庚-3-烯基、双环[3.2.0]庚-3-烯基、双环[4.2.0]辛-3-烯基、1,2,3,3a-四氢并环戊二烯基、2,3,3a,4,7,7a-六氢-1H-茛基、1,2,3,4,4a,5,6,8a-八氢化萘基、1,2,4a,5,6,8a-六氢化萘基、1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-十氢菲基、苯并环戊基、苯并环己基、苯并环己烯基、苯并环戊烯基等。

本发明所述的“3-14 元杂环基”是指至少含有一个杂原子（例如，含有 1 个、2 个、3 个、4 个或 5 个）的且环原子数为 3-14 个的饱和或部分饱和的且不具有芳香性的环状基团，所述杂原子为氮原子、氧原子和/或硫原子，任选地，环状结构中的环原子（例如碳原子、氮原子或硫原子）可以被氧化。所述的“3-14 元杂环基”包括“3-8 元杂环基”和“8-14 元稠杂环基”，优选 3-12 元杂环基、3-10 元杂环基。

本发明所述的“3-8 元杂环基”是指至少含有一个杂原子（例如，含有 1 个、2 个、3 个、4 个或 5 个）的且环原子数为 3-8 个的饱和或部分饱和的且不具有芳香性的单环环状基团，所述杂原子为氮原子、氧原子和/或硫原子，任选地，环状结构中的环原子（例如碳原子、氮原子或硫原子）可以被氧化。本发明所述的“3-8 元杂环基”包括“3-8 元饱和杂环基”和“3-8 元部分饱和杂环基”。优选地，本发明所述的“3-8 元杂环基”含有 1-3 个杂原子；优选地，本发明所述的“3-8 元杂环基”含有 1-2 个杂原子，且所述的杂原子选自氮原子和/或氧原子；优选地，本发明所述的“3-8 元杂环基”含有 1 个氮原子。所述“3-8 元杂环基”优选“3-7 元杂环基”、“3-6 元杂

环基”、“4-7 元杂环基”、“4-6 元杂环基”、“6-8 元杂环基”、“5-7 元杂环基”、“5-6 元杂环基”、“3-6 元饱和杂环基”、“4-6 元饱和杂环基”、“5-6 元饱和杂环基”、“3-6 元含氮杂环基”、“3-6 元饱和含氮杂环基”、“4-6 元含氮杂环基”、“4-6 元饱和含氮杂环基”、“5-6 元含氮杂环基”、“5-6 元饱和含氮杂环基”等。“3-8 元杂环基”的具体实例包括但不限于：氮杂环丙烷基、2H-氮杂环丙烷基、二氮杂环丙烷基、3H-二氮杂环丙烷基、氮杂环丁烷基、1,4-二氧杂环己烷基、1,3-二氧杂环己烷基、1,3-二氧杂环戊烷基、1,4-二氧杂环己二烯基、四氢呋喃基、二氢吡咯基、吡咯烷基、咪唑烷基、4,5-二氢咪唑基、吡唑烷基、4,5-二氢吡唑基、2,5-二氢噻吩基、四氢噻吩基、4,5-二氢噻唑基、噻唑烷基、哌啶基、四氢吡啶基、哌啶酮基、四氢吡啶酮基、二氢哌啶酮基、哌嗪基、吗啉基、4,5-二氢噁唑基、4,5-二氢异噁唑基、2,3-二氢异噁唑基、噁唑烷基、2H-1,2-噁嗪基、4H-1,2-噁嗪基、6H-1,2-噁嗪基、4H-1,3-噁嗪基、6H-1,3-噁嗪基、4H-1,4-噁嗪基、4H-1,3-噻嗪基、6H-1,3-噻嗪基、2H-吡喃基、2H-吡喃-2-酮基、3,4-二氢-2H-吡喃基等。

本发明所述“8-14 元稠杂环基”是指由两个或两个以上环状结构彼此共用两个相邻的原子所形成的含有 8-14 个环原子的、且至少一个环原子为杂原子的、饱和或部分饱和的、非芳香性环状基团，所述的稠环中其中一个环可以为芳香性环，但稠环整体不具备芳香性，所述杂原子为氮原子、氧原子和/或硫原子，任选地，环状结构中的环原子(例如碳原子、氮原子或硫原子)可以被氧代，包括但不限于“8-9 元稠杂环基”、“9-10 元稠杂环基”等，其稠和方式可以为 5-6 元杂环基并 5-6 元杂环基、5-6 元杂环基并 5-6 元环烷基、苯并 5-6 元杂环基、苯并 5-6 元饱和杂环基、5-6 元杂芳基并 5-6 元杂环基、5-6 元杂芳基并 5-6 元饱和杂环基；5-6 元杂芳基如前文所定义；所述“8-10 元稠杂环基”具体实例包括但不限于：吡咯烷基并环丙基、环戊基并氮杂环丙基、吡咯烷基并环丁基、吡咯烷基并吡咯烷基、吡咯烷基并哌啶基、吡咯烷基并哌嗪基、吡咯烷基并吗啉基、哌啶基并吗啉基、苯并吡咯烷基、苯并环戊基、苯并环己基、苯并四氢呋喃基、苯并吡咯烷基、苯并咪唑烷基、苯并噁唑烷基、苯并噻唑烷基、苯并异噁唑烷基、苯并异噻唑烷基、苯并哌啶基、苯并吗啉基、苯并哌嗪基、苯并四氢吡喃基、吡啶并环戊基、吡啶并环己基、吡啶并四氢呋喃基、吡啶并吡咯烷基、吡啶并咪唑烷基、吡啶并噁唑烷基、吡啶并噻唑烷基、吡啶并异噁唑烷基、吡啶并异噻唑烷基、吡啶并哌啶基、吡啶并吗啉基、吡啶并哌嗪基、吡啶并四氢吡喃基、嘧啶并环戊基、嘧啶并环己基、嘧啶并四氢呋喃基、嘧啶并吡咯烷基、嘧啶并咪唑烷基、嘧啶并噁唑烷基、嘧啶并噻唑烷基、嘧啶并异噁唑烷基、嘧啶并异噻唑烷基、嘧啶并哌啶基、嘧啶并吗啉基、嘧啶并哌嗪基、嘧啶并四氢吡喃基；四氢咪唑并[4,5-c]吡啶基、3,4-二氢喹唑啉基、1,2-二氢喹喔啉基、苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯基、2H-色原烯基、2H-色原烯-2-酮基、4H-色烯基、4H-色烯-4-酮基、4H-1,3-

苯并噁嗪基、4,6-二氢-1H-呋喃并[3,4-d]咪唑基、3a,4,6,6a-四氢-1H-呋喃并[3,4-d]咪唑基、4,6-二氢-1H-噻吩并[3,4-d]咪唑基、4,6-二氢-1H-吡咯并[3,4-d]咪唑基、八氢-苯并[d]咪唑基、十氢喹啉基、六氢噻吩并咪唑基、六氢呋喃并咪唑基、4,5,6,7-四氢-1H-苯并[d]咪唑基、八氢环戊烯并[c]吡咯基、4H-1,3-苯并噁嗪基等。

本发明所述的“6-12 元芳基”是指含有 6-12 个环碳原子的具有芳香性的环状基团，包括“6-8 元单环芳基”和“8-12 元稠环芳基”，优选 6-10 元芳基。

本发明所述的“6-8 元单环芳基”是指含有 6-8 个环碳原子的单环芳基，其实例包括但不限于：苯基、环辛四烯基等；优选苯基。

本发明所述的“8-12 元稠环芳基”是指由两个或两个以上环状结构彼此共用两个相邻的原子所形成的、含有 8-12 个环碳原子的、不饱和的、具有芳香性的环状基团，优选“9-10 元稠环芳基”，具体实例如萘基等。

本发明所述的“5-12 元杂芳基”是指含有 5-12 个环原子(其中至少一个环原子为杂原子，例如氮原子、氧原子或硫原子)的具有芳香性的环状基团。包括“5-8 元单杂芳基”和“8-12 元稠杂芳基”，优选 5-10 元杂芳基。

本发明所述的“5-8 元单杂芳基”是指含有 5-8 个环原子(其中至少一个环原子为杂原子，例如氮原子、氧原子或硫原子)的具有芳香性的单环环状基团。任选地，环状结构中的环原子(例如碳原子、氮原子或硫原子)可以被氧代。“5-8 元单杂芳基”包括例如“5-7 元单杂芳基”、“5-6 元单杂芳基”、“5-6 元含氮单杂芳基”、“5 元含氮单杂芳基”等。“5-8 元单杂芳基”的具体实例包括但不限于呋喃基、噻吩基、吡咯基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、咪唑基、吡唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、吡啶基、2-吡啶酮基、4-吡啶酮基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、1,2,3-三嗪基、1,3,5-三嗪基、1,2,4,5-四嗪基、氮杂环庚三烯基、1,3-二氮杂环庚三烯基、氮杂环辛四烯基等。所述“5-6 元杂芳基”是指 5-8 元杂芳基中含有 5-6 个环原子的具体实例。

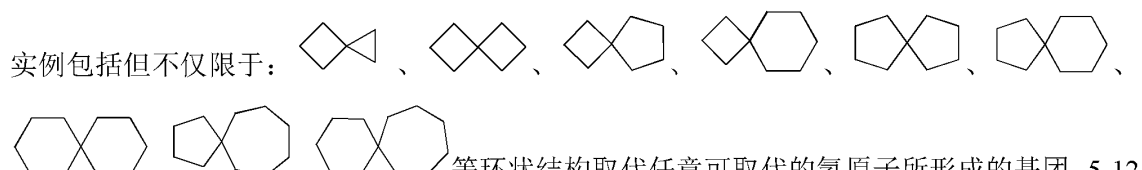
本发明所述的“8-12 元稠杂芳基”是指由两个或两个以上环状结构彼此共用两个相邻的原子所形成的、含有 8-12 个环原子(其中至少一个环原子为杂原子，例如氮原子、氧原子或硫原子)的、不饱和的具有芳香性的环状结构。任选地，环状结构中的环原子(例如碳原子、氮原子或硫原子)可以被氧代。包括“9-10 元稠杂芳基”，“8-9 元稠杂芳基”等，其稠和方式可以为苯并 5-6 元杂芳基、5-6 元杂芳基并 5-6 元杂芳基等；具体实例包括但不限于：吡咯并吡咯、吡咯并呋喃、吡唑并吡咯、吡唑并噻吩、呋喃并噻吩、吡唑并噁唑、苯并呋喃基、苯并异呋喃基、苯并噻吩基、吡啶基、异吡啶基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、吡唑基、苯并三唑基、

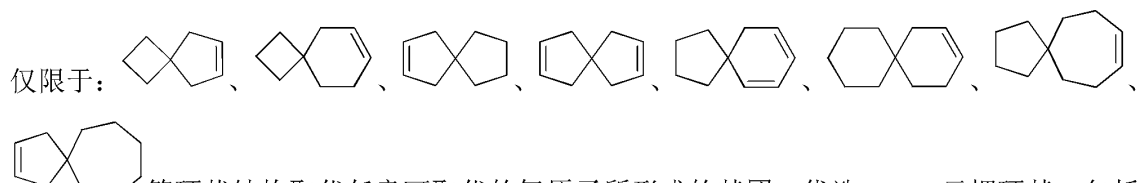
喹啉基、2-喹啉酮基、4-喹啉酮基、1-异喹啉酮基、异喹啉基、吡啶基、菲啶基、苯并哒嗪基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、嘌呤基、蔡啶基等。

本发明所述的“5-12 元桥环基”是指任意两个环共用两不直接相连的原子形成的含有 5-12 个碳原子的结构，“5-12 元桥环”包括 5-12 元饱和桥环基、5-12 元部分饱和桥环基。优选 5-10 元桥环基、5-8 元桥环基、5-10 元饱和桥环基、5-8 元饱和桥环基、6-10 元饱和桥环基、7-12 元部分饱和桥环基，5-12 元桥环基包括但不限于双环[2.1.1]己烷基、双环[2.2.1]庚烷基、双环[2.2.2]辛烷基、双环[3.2.1]辛烷基、双环[3.3.1]壬烷基、双环[2.2.1]庚-5-烯基、双环[3.2.1]辛-6-烯基、双环戊二烯基等。

本发明所述的“5-12 元桥杂环基”是指上述 5-12 元桥环基中的至少一个环碳原子被选自 O、S、N 的杂原子替代，优选 1-3 个杂原子，同时包括碳原子、氮原子和硫原子可以被氧代的情况，优选 5-10 元桥杂环基，5-8 元桥杂环基。

本发明所述“5-12 元螺环基”是指一类至少有两个环共享一个原子形成的含有 5-12 个碳原子的结构。包含 5-12 元饱和螺环基和 5-12 元部分饱和螺环基，5-12 元饱和螺环基的具体

实例包括但不限于：等环状结构取代任意可取代的氢原子所形成的基团。5-12 元部分饱和螺环基，是指该螺环基中至少有一个环为不饱和的环状基团，具体实例包括但不

仅限于：等环状结构取代任意可取代的氢原子所形成的基团。优选 5-10 元螺环基，包括“5-10 元饱和螺环基”及 5-10 元不饱和螺环基”，优选 5-8 元螺环基，包括“5-8 元饱和螺环基”及 5-8 元不饱和螺环基”。

本发明所述的“5-12 元螺杂环基”是指 5-12 元螺环基中至少一个环碳原子被选自 O、S、N 的杂原子替代，优选 1-3 个杂原子，同时包括碳原子、氮原子和硫原子可以被氧代的情况。优选 5-10 元螺杂环基，5-8 元螺杂环基，5-6 元螺杂环基。

本发明所述的“任选被...取代”包括“被取代”和“未被取代”两种情形。

本发明所述的“治疗有效量”是指当给药到患者时至少能够减轻患者病症的症状的前述化合物、药物制剂、药物组合物的量。包含“治疗有效量”的实际量会根据多种情况而变化，多种情况包括但不限于所治疗的特定病症、病症的严重程度、患者的体格和健康状况以及给药

途径。熟练的医疗从业者可容易地使用医疗领域中已知的方法确定合适的量。

发明的有益效果

(1) 本发明化合物、其药学上可接受的盐、酯或其立体异构体具有优异的 KHK 抑制活性，能够治疗和/或预防 KHK 介导的疾病及相关疾病；

(2) 本发明化合物、其药学上可接受的盐、酯或其立体异构体具有良好的药代动力学性质，作用更持久，生物利用度高；

(3) 本发明化合物、其药学上可接受的盐、酯或其立体异构体具有良好的安全性；

(4) 本发明化合物制备工艺简单，药品纯度高，质量稳定，易于进行大规模工业生产。

以下通过实验进一步阐述本发明实施例提供的化合物的有益效果，但不应将此理解为本发明实施例提供的化合物仅具有下列有益效果。

实验例 1 本发明实施例提供的化合物的体外 KHK 激酶抑制活性实验

供试品：本发明实施例提供的化合物，其化学名称和制备方法请见各化合物的制备实施例。

对照药：PF-06835919，参考文献（US15/381,295）中的方法制备。

实验试剂：

Reagent	Vendor	Cat No.
HEPES	Life Technologies	15630-080
ADP-Glo™ Kinase Assay kit	Promega	V9102
D-Fructose	Sigma	F2543
KHK-C	Origene	TP323488
Brij 35 detergent	Merck	203728
ATP	Promega	V915B
MgCl ₂	Sigma	M1028
KCl	Sigma	P9541
DMSO	MP	196055

实验耗材：

Consumables	Vendor	Cat No.
Topseal A	PerkinElmer	E5341
96 Well Plates	Nunc	249944
384-Well Polypropylene microplate	Labcyte	P-05525
Optiplate-384	Perkin Elmer	6007290

实验仪器：

Instrument	Vendor	Cat No.
Echo 550 Liquid Handler	Labcyte	Echo 550
Plate reader	Perkin Elmer	Envision 2104
Centrifuge	Eppendorf	5810R
Multi-channel pipettes	Eppendorf/Sartorius	/

实验方法一：**1、化合物稀释**

- 1) 使用 DMSO 配制本发明化合物及对照药至 10 mM，作为试验储备液。
- 2) 将本发明化合物及对照药储备液 10 倍稀释至 1 mM，然后，3 倍梯度稀释本发明化合物及对照药至 11 个浓度，最高浓度为 1 mM。
- 3) 使用 Echo550 分别转移 0.1μL 稀释后的本发明化合物及对照药至 384 孔板，每个浓度设定 2 个复孔，1000 rpm 离心 1 min。

2、酶反应实验

- 1) 加入 5μL KHK-C 激酶工作液至 384 孔板，1000 rpm 离心 1 min，然后，室温 25℃ 孵育 15min。
- 2) 加入 5μL 底物工作液至 384 孔板，启动激酶反应，1000 rpm 离心 1min，室温 25℃ 孵育 60 min。
- 3) KHK-C 激酶反应终浓度为 1nM KHK-C，100 μM ATP，200 μM D-Fructose，HEPES 50 mM，MgCl₂ 10 mM，Brij35 0.01%，DMSO 终浓度为 1%。
- 4) 测试化合物及对照药的终浓度为 10000 nM、3333.33 nM、1111.11 nM、370.37 nM、123.457 nM、41.15 nM、13.71 nM、4.572 nM、1.524 nM、0.508 nM、0.169 nM。

3、反应终止及检测

- 1) 加入 10 μL ADP Glo 试剂，1000 rpm 离心 1 min，室温 25℃ 孵育 40 min。
- 2) 加入 20 μL 激酶检测试剂，1000 rpm 离心 1 min，室温 25℃ 孵育 40 min。
- 3) 反应结束后，在 Envision 上读取荧光值 LUM。

4、数据分析

使用如下公式计算抑制率 inhibition(% inh):

$$\text{inhibition(\%)} = 100\% \times \frac{\text{Lum}_{\text{HC}} - \text{Lum}_{\text{CPD}}}{\text{Lum}_{\text{HC}} - \text{Lum}_{\text{LC}}}$$

其中，Lum_{HC} 表示：High control（反应体系中加入与待测化合物相同体积的 DMSO）的发光信号强度；

Lum_{LC} 表示：Low control（对照药 10 μM）的发光信号强度；

Lum_{cpd} 表示：表示供试品化合物的发光信号强度；

采用 GraphPad Prism 5.0 软件进行曲线拟合，计算得出 IC₅₀。

实验结果：

表 2 本发明实施例化合物对 KHK-C 抑制活性

化合物	IC ₅₀ (nM)
PF-06835919	7.07
化合物 2	0.52

从上述实验结果可以看出，本发明实施例提供的化合物，能够有效抑制 KHK-C 激酶活性，是有效的 KHK-C 激酶抑制剂。

实验方法二：

1、化合物稀释

- 1) 使用 DMSO 配制本发明化合物及对照药至 10 mM，作为试验储备液。
- 2) 将本发明化合物储备液 10 倍稀释至 1 mM，然后，3 倍梯度稀释本发明化合物至 11 个浓度，最高浓度为 1 mM，将对照药储备液 100 倍稀释至 0.1 mM，然后，3 倍梯度稀释对照药至 11 个浓度，最高浓度为 0.1 mM。
- 3) 使用 Echo550 分别转移 0.1 μ L 稀释后的本发明化合物及对照药至 384 孔板，每个浓度设定 2 个复孔，1000 rpm 离心 1 min。

2、酶反应实验

- 1) 加入 5 μ L KHK-C 激酶工作液至 384 孔板，1000 rpm 离心 1 min，然后，室温 25℃ 孵育 15 min。
- 2) 加入 5 μ L 底物工作液至 384 孔板，启动激酶反应，1000rpm 离心 1 min，室温 25℃ 孵育 60 min。
- 3) KHK-C 激酶反应终浓度为 1nM KHK-C，100 μ M ATP，200 μ M D-Fructose，HEPES 50 mM，MgCl₂ 10 mM，Brij35 0.01%，DMSO 终浓度为 1%。
- 4) 测试化合物终浓度为 10000 nM、3333.33 nM、1111.11 nM、370.37 nM、123.457 nM、41.15 nM、13.71 nM、4.572 nM、1.524 nM、0.508 nM、0.169 nM。
- 5) 对照药终浓度为 1000 nM、333.33 nM、111.11 nM、37.037 nM、12.346 nM、4.115 nM、1.371 nM、0.4572 nM、0.1524 nM、0.0508 nM、0.0169 nM。

3、反应终止及检测

- 1) 加入 10 μ L ADP Glo 试剂，1000 rpm 离心 1 min，室温 25℃ 孵育 40 min。
- 2) 加入 20 μ L 激酶检测试剂，1000 rpm 离心 1 min，室温 25℃ 孵育 40 min。
- 3) 反应结束后，在 Envision 上读取荧光值 LUM。

4、数据分析

使用如下公式计算抑制率 inhibition(% inh):

$$\text{inhibition(\%)} = 100\% \times \frac{\text{Lum}_{\text{HC}} - \text{Lum}_{\text{CPD}}}{\text{Lum}_{\text{HC}} - \text{Lum}_{\text{LC}}}$$

其中, Lum_{HC} 表示: High control (反应体系中加入与待测化合物相同体积的 DMSO) 的发光信号强度;

Lum_{LC} 表示: Low control (对照药 1μM) 的发光信号强度;

Lum_{cpd} 表示: 表示供试品化合物的发光信号强度;

采用 GraphPad Prism 5.0 软件进行曲线拟合, 计算得出 IC₅₀。

实验结果:

表 3 本发明实施例化合物对 KHK-C 抑制活性

化合物	IC ₅₀ (nM)
PF-06835919	9.5
化合物 1	0.82
化合物 3-1	0.73
化合物 4-1	2.2
化合物 4-2	1.5
化合物 6-1	0.90

采用上述实验方法, 进一步测试了其他具体化合物针对 KHK-C 激酶的抑制活性。测试化合物 1-2、化合物 5-1、化合物 7、化合物 10、化合物 14、化合物 15 等对 KHK-C 均呈现较好的抑制活性 (1 nM~0.3μM)。

从上述实验结果可以看出, 本发明实施例提供的化合物, 其能够有效抑制 KHK-C 激酶活性, 是有效的 KHK-C 激酶抑制剂。

实验例 2 本发明实施例提供的化合物的体外细胞抑制活性实验

供试品: 本发明实施例提供的化合物, 其化学名称和制备方法请见各化合物的制备实施例。

对照药: PF-06835919, 参考文献 (US15/381,295) 中的方法制备。

实验试剂:

Reagent	Vendor	Cat No.
MEM 培养基	Gibco	10370-021
HepG2 肝癌细胞系	ATCC	HB-8065
丙酮酸钠	Gibco	11360-070
谷氨酰胺	Gibco	35050-061
胎牛血清 (FBS)	Gibco	10091-148
DPBS 缓冲液	Gibco	14200-075

0.25%胰酶（含 EDTA）	Gibco	25200-072
DMSO	Sigma	D4540
青链霉素	Gibco	10378016
醋酸铵	TEDIA	AS0139-028
D-fructose	sigma	F3510-100G

实验仪器：

Instrument	Vendor	Cat No.
CO ₂ 培养箱	SANYO	MCO-15A4
生物安全柜	上海力申科技仪器有限公司	1200A2
冷冻离心机	Eppendorf	Centrifuge5840R
显微镜	Nikon	TS100-F

实验方法：

1、细胞培养和接种

- 1) 收集处于对数生长期的 HepG2 细胞并采用血小板计数器进行细胞计数。用台盼蓝排斥法检测细胞活力，确保细胞活力在 90%以上。
- 2) 调整 HepG2 细胞浓度，分别加入 81 μ L 无 FBS 的基础培养基（饥饿处理）细胞悬液至 96 孔板中，试验孔细胞接种量为 5×10^4 个。
- 3) 将 96 孔板中的 HepG2 细胞置于 37℃、5% CO₂、95%湿度条件下培养过夜。

2、加药

- 1) 加药前，向 96 孔板试验孔中加入 9 μ L FBS，停止饥饿处理。
- 2) 配制 10 倍化合物溶液，最高浓度为 100 μ M，8 个浓度，3 倍梯度稀释，在接种有细胞的 96 孔板中每孔加入 10 μ L 药物溶液，每个药物浓度设置三个复孔，溶剂对照组加入 10 μ L 1%DMSO 溶液，设置 3 个复孔。
- 3) 将已加入药物的 96 孔板中的细胞置于 37℃、5% CO₂、95%湿度条件下，孵育 30 min。
- 4) 配制 11 倍 D-Fructose 溶液，浓度为 220 mM，在接种有 HepG2 细胞的 96 孔板中每孔加入 10 μ L D-Fructose 溶液，设置 3 个复孔，溶剂对照组加入 10 μ L 11%DPBS 溶液，设置 3 个复孔。
- 5) 将已加入 D-fructose 的 96 孔板中的细胞置于 37℃、5%CO₂、95%湿度条件下孵育 3h。

3、样本处理

将 96 孔板中的培养基去除，用冷的 DPBS（200 μ L/孔）洗孔板中的细胞，洗 3 次，然后，每孔加入 30 μ L 冷的 10 mM 醋酸铵（pH 7.4）裂解细胞（低渗裂解），冰上裂解 5 min 之后，充分吹打细胞，取细胞裂解液进行 LC-MS 分析。

4、数据分析

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 EC50 值。

5、实验结果：

表 4 本发明实施例化合物在细胞中对 D-Fructose 诱导 HepG2 细胞果糖-1-磷酸产生的抑制作用

化合物	EC50(nM)
PF-06835919	169.3
化合物 1	21.9
化合物 2	14.5
化合物 3-1	7.3
化合物 4-1	11.8
化合物 4-2	18.2
化合物 6-1	39

肝脏中 KHK-C 激酶表达量最高，同时，KHK-C 激酶可特异性的代谢果糖，生成果糖-1-磷酸，从上述实验结果可以看出，本发明实施例化合物，能够有效抑制 D-Fructose 诱导 HepG2 细胞产生果糖-1-磷酸，是有效的 KHK-C 抑制剂。

具体实施方式

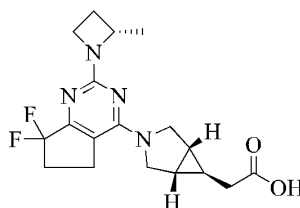
下面将结合具体实施例对本发明的技术方案进行描述，所描述的实施例仅仅是本发明一部分实施例，而不是全部的实施例。基于本发明中的实施例，本领域普通技术人员在没有作出创造性劳动前提下所获得的所有其他实施例，都属于本发明保护的范围。

下述实验中所用缩写代表的含义如下：

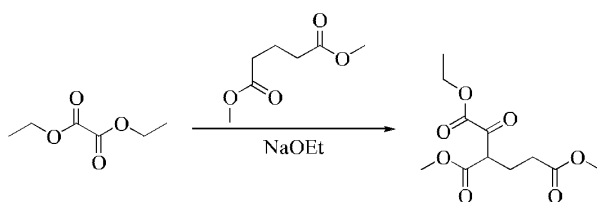
PE：石油醚；EA：乙酸乙酯；DAST：二乙胺基三氟化硫；THF：四氢呋喃；NMP：N-甲基吡咯烷酮；DCM：二氯甲烷；DCE：1,2-二氯乙烷；mCPBA：间氯过氧苯甲酸；EtONa：乙醇钠；DBN：1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯；DIEA：N,N-二异丙基乙胺。

制备实施例

实施例 1 2-((1*R*,5*S*,6*R*)-3-(7,7-二氟-2-((*S*)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-6,7-二氢-5*H*-环戊二烯并[*d*]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)乙酸的制备（化合物 1）

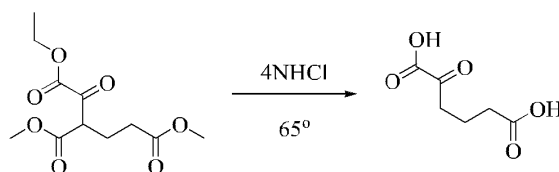


(1) 1-乙基 2,4-二甲基 1-氧代丁烷-1,2,4-三羧酸酯的制备



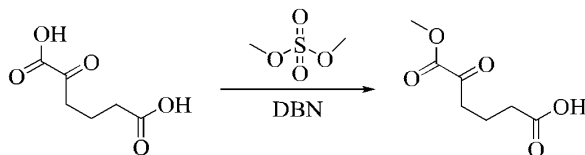
将金属钠(4.3 g, 186.9 mmol)加入到乙醇(200 mL)中, 完全溶解后, 旋干, 悬浮于四氢呋喃(200 mL)中, 将草酸二乙酯(27.4 g, 187.5 mmol)缓慢加入到溶液中, 随后加入戊二酸二甲酯(30.0 g, 187.3 mmol), 25℃下反应 16 小时, TLC 检测反应($R_f=0.5$, PE:EA=1:1), 旋干, 加入水(300 mL)和甲基叔丁基醚(200 mL), 分液, 水相调节 pH=1, 3×200ml 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 剩余物直接用于下一步。

(2) 2-氧代己二酸的制备



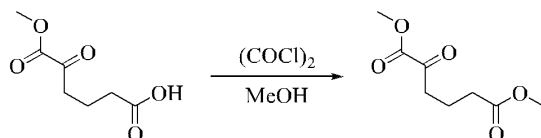
将 1-乙基 2,4-二甲基 1-氧代丁烷-1,2,4-三羧酸酯(上步粗品)加入到 4N 盐酸(230 mL, 920 mmol)中, 加热至 65℃, 6 小时, 旋干, 得到化合物 21.0g, 两步产率: 70.0%。

(3) 6-甲氧基-5,6-二氧代己酸的制备



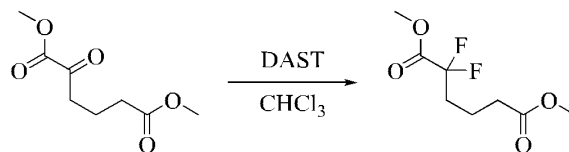
0℃下, 将 2-氧代己二酸(10.0 g, 62.5 mmol)加入到 DBN(9.3 g, 74.9 mmol)的丙酮(100 mL)溶液中, 逐滴加入硫酸二甲酯(7.9 g, 62.6 mmol), 25℃, 16 小时, 旋干, 加入水(50 mL), 调节 pH=2-3, 3×100ml 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 剩余物直接用于下一步。

(4) 2-氧代己二酸二甲酯的制备



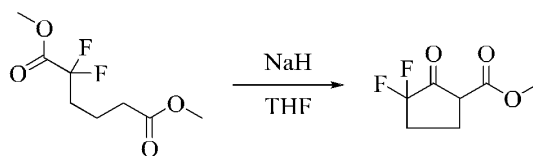
将 6-甲氧基-5,6-二氧代己酸(上步粗品)溶于二氯甲烷(100 mL)中, 加入 2 滴 N,N-二甲基甲酰胺, 0℃, 加入草酰氯(15.9 g, 125.2 mmol), 25℃, 16 小时, 旋干, 0℃, 将甲醇(40 mL)加入到剩余物中, 25℃, 2 小时, 旋干, 剩余物柱层析(PE:EA=5:1)得产物(7.9 g, 两步产率: 66.9%)。

(5) 2,2-二氟己二酸二甲酯的制备



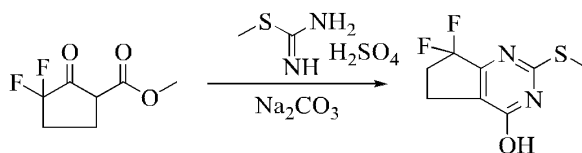
2-氧代己二酸二甲酯(4.8 g, 25.5 mmol)溶于氯仿(50 mL)加入到 DAST 中, 25 °C 反应 48 小时, 加入水淬灭反应, 3×100ml 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 浓缩, 柱层析(乙酸乙酯: 石油醚=1:3)得产物(2.0 g, 37.0%)。

(6) 3,3-二氟-2-氧代环戊烷-1-羧酸甲酯的制备



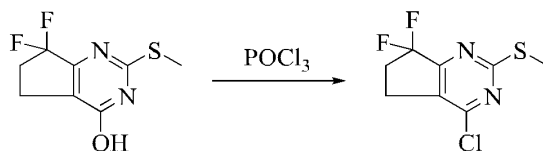
氢化钠(60%) (0.57 g, 14.2 mmol)溶于 THF(40 mL)中, 加入 2,2-二氟己二酸二甲酯(2.0 g, 9.5 mmol)的 THF 溶液(10 mL), 20 °C 反应 16 小时, 加入水淬灭反应, 调节 pH=5-6, 3×100ml 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 直接用于下一步(产物 1.6g, 产率: 94.1%)。

(7) 7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-醇的制备



3,3-二氟-2-氧代环戊烷-1-羧酸甲酯(2.4 g, 13.5 mmol)溶于水中(40 mL), 加入甲基异硫脲硫酸盐(3.8 g, 20.2 mmol), 碳酸钠(2.85 g, 26.9 mmol), 25°C 反应 16 小时, 用 1N 盐酸调 pH=2, 3×100ml 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得 2.4g 粗品直接用于下步反应。

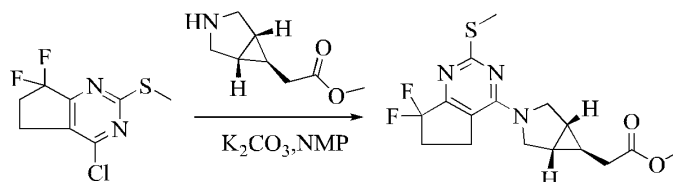
(8) 4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶的制备



7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-醇(2.4g 粗品)、溶于三氯氧磷(5 mL)/ 1,2-二氯乙烷(10 mL)中, 110 °C 反应 16 h, 浓缩, 饱和碳酸氢钠调节 pH=7-8, 3×80 ml 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 浓缩, 柱层析(乙酸乙酯: 石油醚=1:10), 得化合物

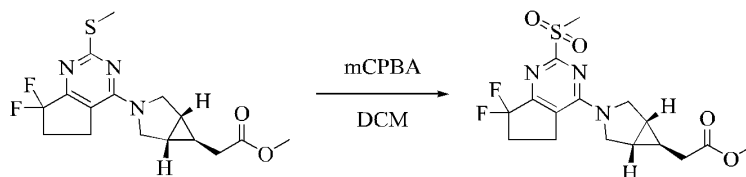
1.4g, 两步产率: 43.8%。

(9) 2-((1*R*,5*S*,6*s*)-3-(7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氢-5*H*-环戊二烯并[*d*]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)乙酸甲酯的制备



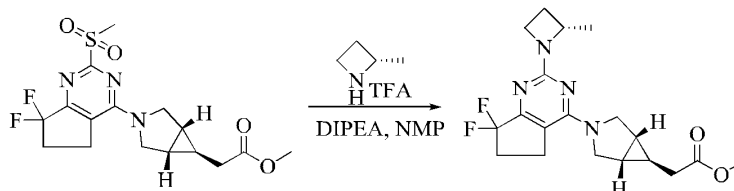
4-氯-7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氢-5*H*-环戊二烯并[*d*]嘧啶(200 mg, 0.84 mmol)溶于NMP(5 mL)中, 加入 2-((1*R*,5*S*,6*s*)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)乙酸甲酯(160 mg, 1.03 mmol), 碳酸钾(260 mg, 1.88 mmol), 90℃反应 16 小时, 加入水, 3×50 ml 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 浓缩, 粗品直接用于下一步。

(10) 2-((1*R*,5*S*,6*s*)-3-(7,7-二氟-2-(甲基磺酰基)-6,7-二氢-5*H*-环戊二烯并[*d*]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)乙酸甲酯的制备



2-((1*R*,5*S*,6*s*)-3-(7,7-二氟-2-(甲硫基)-6,7-二氢-5*H*-环戊二烯并[*d*]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)乙酸甲酯(上步粗品)溶于二氯甲烷(10 mL)中, 加入间氯过氧苯甲酸(80%)(400 mg, 1.85 mmol), 20 °C 反应 3 小时。加入饱和碳酸钠溶液, 分液, 水相用 2×30 ml 二氯甲烷萃取, 合并有机相, 旋干, 柱层析(乙酸乙酯: 石油醚=3:1), 得化合物 160 mg, 两步产率: 48.6%。

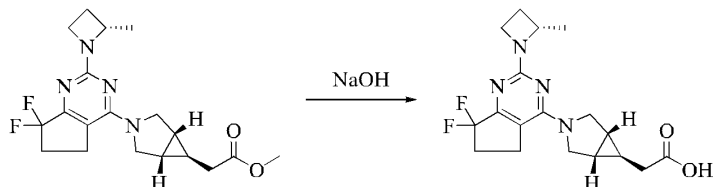
(11) 2-((1*R*,5*S*,6*R*)-3-(7,7-二氟-2-((*S*)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-6,7-二氢-5*H*-环戊二烯并[*d*]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)乙酸甲酯的制备



2-((1*R*,5*S*,6*s*)-3-(7,7-二氟-2-(甲基磺酰基)-6,7-二氢-5*H*-环戊二烯并[*d*]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)乙酸甲酯(100 mg, 0.26 mmol), 溶于 NMP(3 mL), 加入 DIEA(0.5 ml), (*S*)-2-甲基氮杂环丁烷三氟乙酸盐(107 mg, 0.58 mmol), 160 °C 微波反应 2 小时, 加入水, 2×30ml 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 旋干, 柱层析(乙酸乙酯: 石油醚=1:1), 得

化合物 60 mg, 产率: 61.4%。

(12) 2-((1*R*,5*S*,6*R*)-3-(7,7-二氟-2-((*S*)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-6,7-二氢-5*H*-环戊二烯并[*d*]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)乙酸的制备



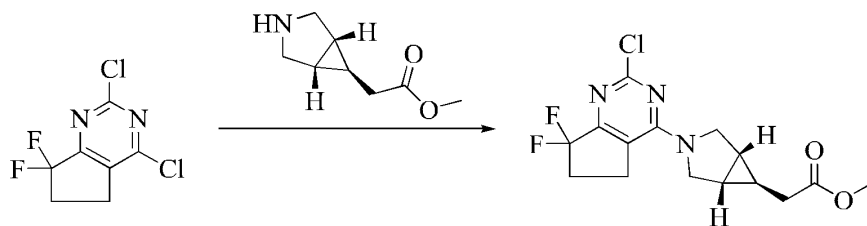
2-((1*R*,5*S*,6*R*)-3-(7,7-二氟-2-((*S*)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-6,7-二氢-5*H*-环戊二烯并[*d*]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)乙酸甲酯 (60 mg, 0.16 mmol), 溶于 MeOH/THF/H₂O(3/3/3 mL)中, 加入 NaOH(26 mg, 0.65 mmol), 25℃反应 3 小时。用 1N 盐酸调节 pH=5, 浓缩, 柱层析(ACN/H₂O=40:60)得到产物(38 mg, 65.8%)。

分子式: C₁₈H₂₂F₂N₄O₂ 分子量: 364.4 LC-MS(M/e): 365.0(M+H⁺)

¹HNMR (400MHz, MeOD) : δ: 4.38-4.43 (m, 1H), 3.98-4.05 (m, 3H), 3.84-3.91 (m, 1H), 3.61-3.68 (m, 2H), 3.04-3.09 (m, 2H), 2.31-2.48 (m, 3H), 2.30 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.90-1.96 (m, 1H), 1.56 (s, 2H), 1.48 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.85-0.89 (m, 1H)。

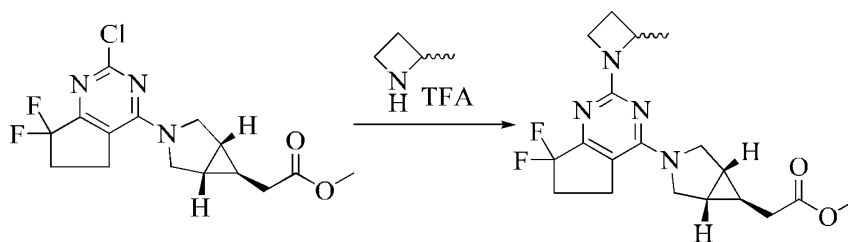
实施例 1-1 2-((1*R*,5*S*,6*S*)-3-(7,7-二氟-2-(2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-6,7-二氢-5*H*-环戊二烯并[*d*]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)乙酸的制备 (化合物 1-1)

(1) 2-((1*R*,5*S*,6*S*)-3-(2-氯-7,7-二氟-6,7-二氢-5*H*-环戊二烯并[*d*]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)乙酸甲酯的制备



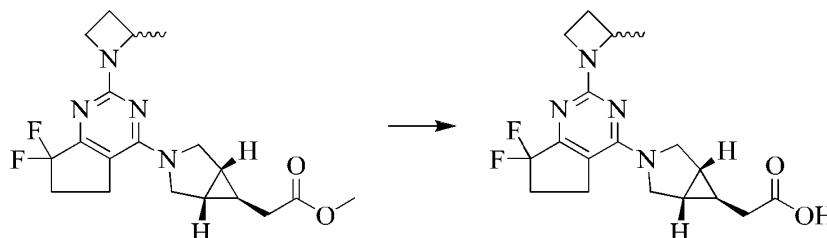
2,4-二氯-7,7-二氟-6,7-二氢-5*H*-环戊[*d*]嘧啶(100 mg, 0.44 mmol), 2-((1*R*,5*S*,6*S*)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)乙酸甲酯(70 mg, 0.45 mmol)溶于乙腈(10 ml)中, 加入 *N,N*-二异丙基乙胺(0.5 ml)中, 25℃, 6 h, 旋干, 柱层析(乙酸乙酯: 石油醚=1:2), 得化合物 120 mg, 产率: 78.6%。

(2) 2-((1*R*,5*S*,6*S*)-3-(7,7-二氟-2-(2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-6,7-二氢-5*H*-环戊二烯并[*d*]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)乙酸甲酯的制备



2-((1*R*,5*S*,6*s*)-3-(2-氯-7,7-二氟-6,7-二氢-5*H*-环戊二烯并[*d*]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)乙酸甲酯(80 mg, 0.23 mmol), 2-甲基氮杂环丁烷三氟乙酸盐(100 mg, 0.54 mmol)溶于乙腈(10 ml)中, 加入 *N,N*-二异丙基乙胺(0.5 ml), 加热至 70 °C, 16 h, 旋干, 柱层析(乙酸乙酯: 石油醚=1:2), 得化合物 50 mg, 产率: 56.8%。

(3) 2-((1*R*,5*S*,6*s*)-3-(7,7-二氟-2-(2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-6,7-二氢-5*H*-环戊二烯并[*d*]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)乙酸的制备



2-((1*R*,5*S*,6*s*)-3-(7,7-二氟-2-(2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-6,7-二氢-5*H*-环戊二烯并[*d*]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)乙酸甲酯(50 mg, 0.13 mmol), 溶于 MeOH/H₂O(5/0.5 mL)中, 加入 NaOH(21 mg, 0.52 mmol), 25 °C 反应 3 小时。用 1*N* 盐酸调节 pH=4-5, 旋干, 制备板分离(二氯甲烷: 甲醇=20:1)得化合物 23 mg, 产率: 47.9%。

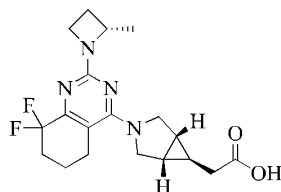
分子式: C₁₈H₂₂F₂N₄O₂ 分子量: 364.4 LC-MS(*M/e*): 365.2(*M*+H⁺)

¹HNMR (400MHz, CDCl₃): δ: 4.41-4.44 (m, 1H), 3.94-4.03 (m, 4H), 3.61-3.69 (m, 2H), 3.04-3.09 (m, 2H), 2.50-2.59 (m, 3H), 2.38-2.47 (m, 2H), 1.94-2.00 (m, 1H), 1.55 (s, 2H), 1.51 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 0.90-0.99 (m, 1H)。

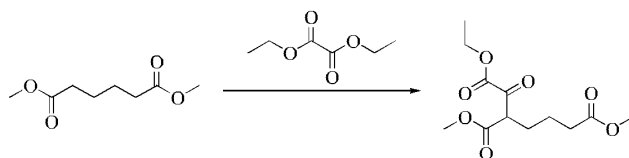
化合物 1-2 参考上述制备方法进行制备。相关表征数据如下所示:

¹HNMR (400MHz, DMSO): δ: 12.11 (s, br, 1H), 4.30-4.21 (m, 1H), 3.88-3.72 (m, 4H), 3.58 (s, br, 2H), 3.02-2.99 (m, 2H), 2.49-2.21 (m, 3H), 2.20-2.17 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.90-1.81 (m, 1H), 1.51 (s, 2H), 1.40-1.39 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 0.77-0.72 (m, 1H)。

实施例 2 2-((1*R*,5*S*,6*R*)-3-(8,8-二氟-2-((*S*)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-5,6,7,8-四氢喹啉-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基)乙酸的制备 (化合物 2)

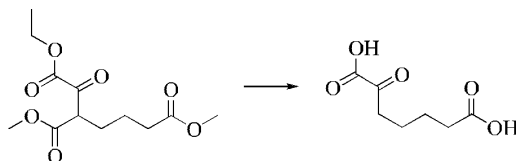


(1) 1-乙基 2,5-二甲基-1-氧代戊烷-1,2,5-三羧酸酯的制备



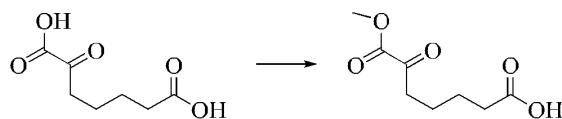
将金属钠(2.07 g, 90 mmol)溶于无水乙醇(32 mL), 搅拌至澄清。浓缩溶剂得白色固体 EtONa。EtONa 用 THF(60 mL)溶解, 滴加草酸二乙酯(13.2 g, 90 mmol), 加入完毕搅拌 30 min, 加入己二酸二甲酯(15.7 g, 90 mmol), 加入完毕, 25℃反应 14 h。加水(100 mL), EA(100 mL)萃取。分液, 有机相用水(100 mL)洗涤, 水相合并, 浓 HCl 调节 pH=1。EA(100 mL×3)萃取, 有机相合并干燥浓缩得 19 g, 产率 76.6%。

(2) 2-氧代庚二酸的制备



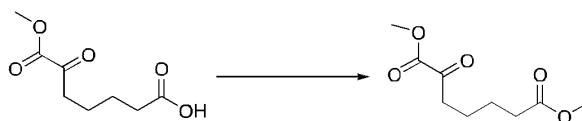
将 1-乙基 2,5-二甲基 1-氧代戊烷-1,2,5-三羧酸酯(14.0 g, 51.1 mmol)溶于 4N HCl(75 mL), 加入完毕 65℃反应 12 h。浓缩溶剂得标题化合物 7.9 g, 产率 88.9%。

(3) 7-甲氧基-6,7 二氧代庚酸的制备



将 2-氧代庚二酸(7.9 g, 45.4 mmol)溶于丙酮(100 mL), 加入 DBN(6.2 g, 49.9 mmol), 0℃下, 加入硫酸二甲酯(7.0 g, 55.4 mmol), 加入完毕, 25℃反应 12 小时。2M 盐酸淬灭反应, EA 萃取, 合并有机相干燥浓缩, 得标题化合物 9.0 g, 直接用于下一步。

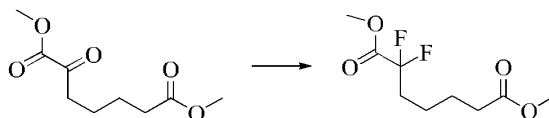
(4) 2-氧代庚二酸二甲酯的制备



将 7-甲氧基-6,7-二氧代庚酸(9.0 g, 47.8 mmol)溶于甲醇(150 mL)中, 加入 0℃下, 滴

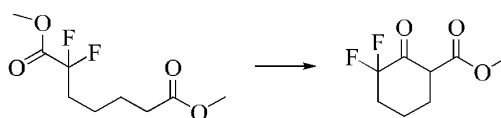
加二氯亚砷(15 mL)，加入完毕 65℃反应 12 h，浓缩溶剂得标题化合物 6.6 g，两步产率 72%。

(5) 2,2-二氟庚二酸二甲酯的制备



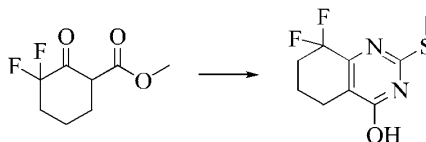
2-氧代庚二酸二甲酯(1.4 g, 6.93 mmol)溶于二氯甲烷(25 mL)，0℃加入 DAST(5.6 g, 34.65 mmol)，20 °C 反应 16 小时，加入水淬灭反应，浓缩，柱层析(乙酸乙酯：石油醚=1:5)得产物(1.1 g，产率 71%)。

(6) 3,3-二氟-2-氧代环己烷-1-羧酸甲酯的制备



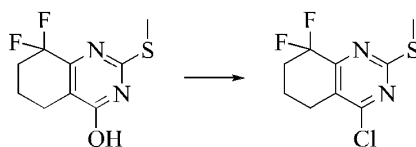
氢化钠(300 mg, 60%，7.5 mmol)溶于 THF (20 mL)中，加入 2,2-二氟庚二酸二甲酯(1 g, 4.46 mmol)的 THF 溶液(10 mL)，20℃反应 16 小时，加入 2 M 盐酸淬灭反应，调节 pH=5，乙酸乙酯萃取，水洗，浓缩得到粗品直接用于下步反应。

(7) 8,8-二氟-2-(甲硫基)-5,6,7,8-四氢喹唑啉-4-醇的制备



3,3-二氟-2-氧代环己烷-1-羧酸甲酯(粗品)溶于水中(20 mL)，加入甲基异硫脲硫酸盐(1.8 g, 7.55 mmol)，碳酸钠(945 mg, 8.92 mmol)，30 °C 反应 16 小时。浓缩柱层析(ACN/H₂O=0-40%)得粗产品用于下步反应。

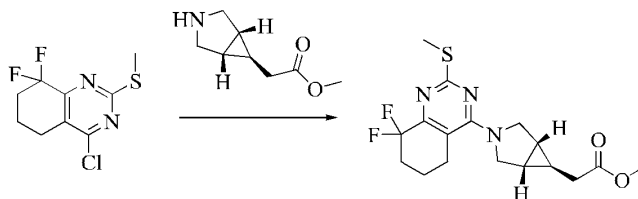
(8) 4-氯-8,8-二氟-2-(甲硫基)-5,6,7,8-四氢喹唑啉的制备



8,8-二氟-2-(甲硫基)-5,6,7,8-四氢喹唑啉-4-醇(粗品)、溶于三氯氧磷(8 mL)/ 1,2-二氯乙烷(4 mL)中，110 °C 反应 16 h，浓缩，乙酸乙酯稀释，饱和碳酸氢钠洗，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩得到产物(100 mg，三步产率 9%)。

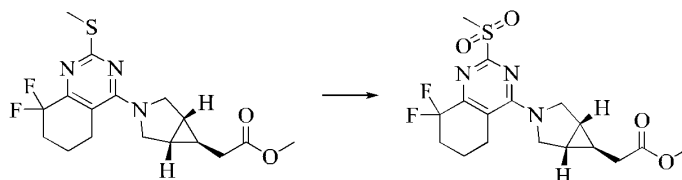
(9) 2-((1*R*,5*S*,6*s*)-3-(8,8-二氟-2-(甲硫基)-5,6,7,8-四氢喹唑啉-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-

基)乙酸甲酯的制备



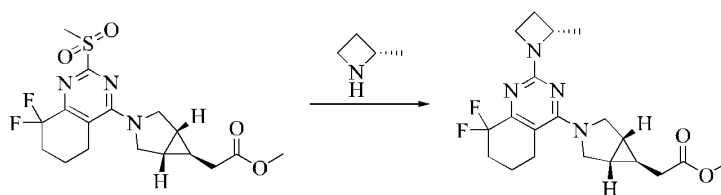
4-氯-8,8-二氟-2-(甲硫基)-5,6,7,8-四氢噻唑啉(100 mg, 0.4 mmol)溶于 NMP(5 mL)中, 加入 2-((1R,5S,6S)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)乙酸甲酯(81 mg, 0.48 mmol), 碳酸钾(110 mg, 0.8 mmol), 90 °C 反应 30 小时, 柱层析 (ACN/H₂O=0-70%)得产物(90 mg, 产率 61%)。

(10) 2-((1R,5S,6s)-3-(8,8-二氟-2-(甲基磺酰基)-5,6,7,8-四氢噻唑啉-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)乙酸甲酯的制备



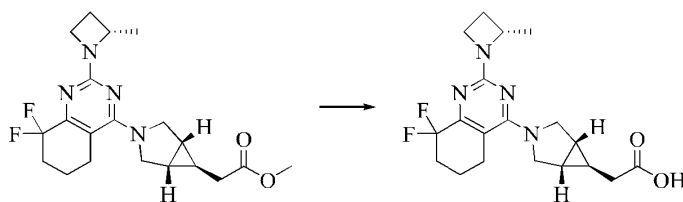
2-((1R,5S,6s)-3-(8,8-二氟-2-(甲硫基)-5,6,7,8-四氢噻唑啉-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)乙酸甲酯(90 mg, 0.23 mmol)溶于二氯甲烷(5 mL)中, 加入间氯过氧苯甲酸(159 mg, 0.92 mmol), 20 °C 反应 2 小时。加入硫代硫酸钠淬灭反应, 饱和碳酸钠洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 直接用于下步反应(120 mg 粗品)。

(11) 2-((1R,5S,6R)-3-(8,8-二氟-2-((S)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-5,6,7,8-四氢噻唑啉-4-基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)乙酸甲酯的制备



2-((1R,5S,6s)-3-(8,8-二氟-2-(甲基磺酰基)-5,6,7,8-四氢噻唑啉-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)乙酸甲酯(80 mg, 粗品), 溶于 NMP(5 mL), 加入 DIEA(125 mg, 0.97 mmol), (S)-2-甲基氮杂环丁烷(107 mg, 0.239 mmol), 160 °C 微波反应 1 小时。柱层析 (ACN/H₂O=0-60%)得到产物 40 mg。

(12) 2-((1R,5S,6R)-3-(8,8-二氟-2-((S)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-5,6,7,8-四氢噻唑啉-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)乙酸的制备

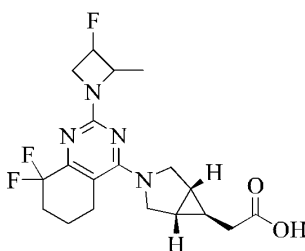


2-((1R,5S,6R)-3-(8,8-二氟-2-((S)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-5,6,7,8-四氢喹啉-4-基))-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)乙酸甲酯(30 mg, 0.076 mmol), 溶于 THF/H₂O(3/3 mL)中, 加入 NaOH(20 mg, 0.5 mmol), 30 °C 反应 1 小时。调节 pH=5, 浓缩, 柱层析(ACN/H₂O=0-65%)得到产物(7.9 mg, 产率 27.5%)。

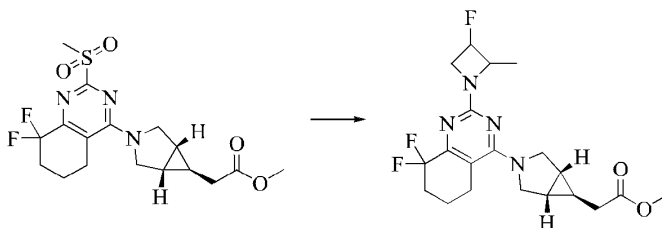
分子式: C₁₉H₂₄F₂N₄O₂ 分子量: 378.4 LC-MS (M/e): 379.2 (M+H⁺)

¹H-NMR (400 MHz, Methanol-D₄) δ: 4.45-4.36 (m, 1H), 4.12-3.97 (m, 3H), 3.87 (q, J=8.0 Hz, 1H), 3.65-3.52 (m, 2H), 2.65-2.75 (m, 2H), 2.43-2.12 (m, 5H), 1.99-1.88 (m, 1H), 1.85-1.78 (m, 2H), 1.57-1.49 (s, 2H), 1.47 (d, J=8.0 Hz, 3H), 0.92-0.85 (m, 1H)。

实施例 3-1 2-((1R,5S,6s)-3-(8,8-二氟-2-(3-氟-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-5,6,7,8-四氢喹啉-4-基))-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)乙酸的制备 (化合物 3-1)

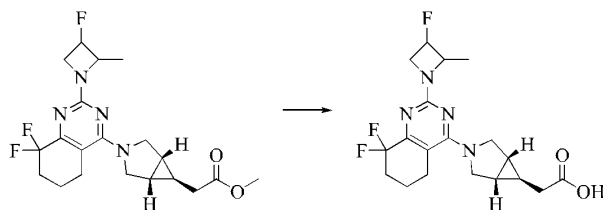


(1) 2-((1R,5S,6s)-3-(8,8-二氟-2-(3-氟-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-5,6,7,8-四氢喹啉-4-基))-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)乙酸甲酯的制备



2-((1R,5S,6s)-3-(8,8-二氟-2-(3-氟-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-5,6,7,8-四氢喹啉-4-基))-3-氮杂二环[3.1.0]甲酯己-6-基)乙酸甲酯(50 mg, 0.12 mmol, 制备方法参考实施例 2), 溶于 NMP(2 mL), 加入 DIEA(77 mg, 0.6 mmol), 3-氟-2-甲基氮杂环丁烷盐酸盐(47 mg, 0.37 mmol), 160 °C 微波反应 2 小时。柱层析(ACN/H₂O=0-80%)得到产物(20 mg, 产率 41%)。

(2) 2-((1*R*,5*S*,6*s*)-3-(8,8-二氟-2-(3-氟-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-5,6,7,8-四氢喹唑啉-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)乙酸甲酯的制备

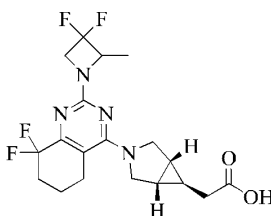


2-((1*R*,5*S*,6*s*)-3-(8,8-二氟-2-(3-氟-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-5,6,7,8-四氢喹唑啉-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)乙酸甲酯(20 mg, 0.048 mmol), 溶于 THF/H₂O(2/2 mL)中, 加入 NaOH(4 mg, 0.097 mmol), 20 °C 反应 3 小时。调节 pH=5, 浓缩, 制备板分离 (MeOH/CH₂Cl₂=1/15)得到产物(9 mg, 产率 47%)。

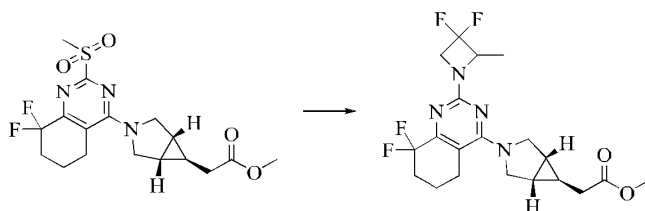
分子式: C₁₉H₂₃F₃N₄O₂ 分子量: 396.4 LC-MS (M/e): 379.2 (M+H⁺)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 5.05-4.86 (m, 1H), 4.55-4.30 (m, 3H), 4.15-3.95 (m, 3H), 3.72-3.57 (m, 2H), 2.70 (s, 1H), 2.38 (m, 2H), 2.35-2.15 (m, 2H), 1.95-1.81 (m, 2H), 1.62-1.48 (m, 5H), 1.09-0.98 (m, 2H)。

实施例 4-1 2-((1*R*,5*S*,6*s*)-3-(2-(3,3-二氟-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-8,8-二氟-5,6,7,8-四氢喹唑啉-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基)乙酸的制备 (化合物 4-1)



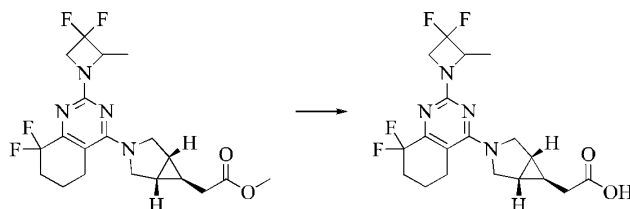
(1) 2-((1*R*,5*S*,6*s*)-3-(2-(3,3-二氟-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-8,8-二氟-5,6,7,8-四氢喹唑啉-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]甲酯己-6-基)乙酸甲酯的制备



2-((1*R*,5*S*,6*s*)-3-(8,8-二氟-2-(甲基磺酰基)-5,6,7,8-四氢喹唑啉-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]甲酯己-6-基)乙酸甲酯(100 mg, 0.25 mmol, 制备方法参考实施例 2), 溶于 NMP(2 mL), 加入 DIEA(97 mg, 0.75 mmol), 3,3-二氟-2-甲基氮杂环丁烷盐酸盐(72 mg, 0.5

mmol), 160 °C 微波反应 2 小时, 补加 3,3-二氟-2-甲基氮杂环丁烷盐酸盐(72 mg, 0.5 mmol), 继续 160 °C 微波反应 2 小时。柱层析(ACN/H₂O=0-85%)得到产物(50 mg, 产率 47%)。

(2) 2-((1*R*,5*S*,6*s*)-3-(2-(3,3-二氟-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-8,8-二氟-5,6,7,8-四氢喹啉-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基)乙酸的制备



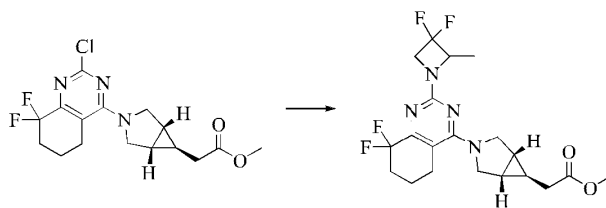
2-((1*R*,5*S*,6*s*)-3-(2-(3,3-二氟-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-8,8-二氟-5,6,7,8-四氢喹啉-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)乙酸甲酯(50 mg, 0.117 mmol), 溶于 THF/H₂O(3/3 mL)中, 加入 NaOH(9 mg, 0.234 mmol), 20 °C 反应 3 小时。调节 pH=5, 浓缩, 制备板分离(MeOH/CH₂Cl₂=1/20)得到产物(24 mg, 产率 50%)。

分子式: C₁₉H₂₂F₄N₄O₂ 分子量: 414.4 LC-MS (M/e): 415.2 (M+H⁺)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 4.70-4.55 (m, 1H), 4.34 (t, *J* = 12 Hz, 2H), 4.12-4.02 (m, 2H), 3.69-3.57 (m, 2H), 2.75-2.65 (m, 2H), 2.46-2.18 (m, 4H), 1.95-1.82 (m, 2H), 1.52 (m, 3H), 1.40-1.25 (m, 2H), 1.09-0.98 (m, 1H)。

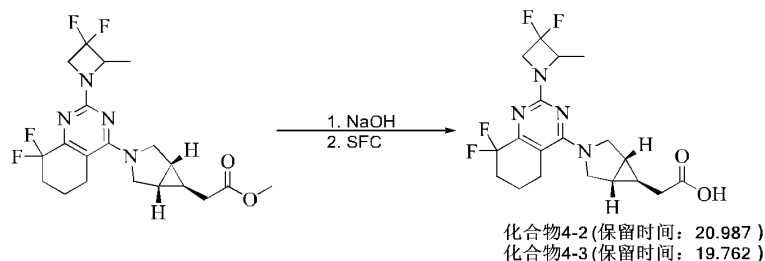
实施例 4-2 2-((1*R*,5*S*,6*s*)-3-(2-(3,3-二氟-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-8,8-二氟-5,6,7,8-四氢喹啉-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基)乙酸 单一构型异构体的制备

(1) 2-((1*R*,5*S*,6*s*)-3-(2-(3,3-二氟-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-8,8-二氟-5,6,7,8-四氢喹啉-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)乙酸甲酯的制备



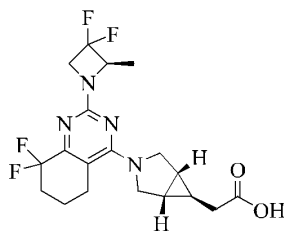
2-((1*R*,5*S*,6*s*)-3-(2-氯-8,8-二氟-5,6,7,8-四氢喹啉-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基)乙酸甲酯(300 mg, 0.84 mmol), 溶于 ACN(10 mL), 加入 DIEA(542 mg, 4.2 mmol), 2-甲基 3,3-二氟氮杂环丁烷盐酸盐(150 mg, 1.04 mmol), 80 °C 反应 16 小时。柱层析(EA/PE=30%)得到产物(150 mg, 42%)。

(2) 2-((1*R*,5*S*,6*S*)-3-(2-(3,3-二氟-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-8,8-二氟-5,6,7,8-四氢喹啉-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基)乙酸 单一构型异构体的制备



2-((1*R*,5*S*,6*S*)-3-(2-(3,3-二氟-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-8,8-二氟-5,6,7,8-四氢喹啉-4-基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)乙酸甲酯(150 mg, 0.35 mmol), 溶于 THF/H₂O(8/8 mL)中, 加入 NaOH(28 mg, 0.7 mmol), 20 °C 反应 16 小时。调节 pH=5, 浓缩, 柱层析(ACN/H₂O=0-70%)得到产物(100 mg, 收率 69%)。经过手性柱 IG-3(IG30CD-WE016)分离得到化合物 4-2(保留时间: 20.987), 化合物 4-3(保留时间: 19.762)。

其中, 化合物 4-2 与化合物 4-3 的其中之一即为化合物 4, 另一单一构型的结构为:

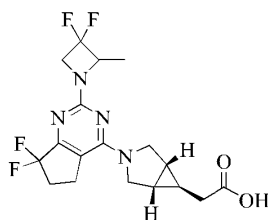


分子式: C₁₉H₂₂F₄N₄O₂ 分子量: 414.4 LC-MS (M/e): 415.2 (M+H⁺)

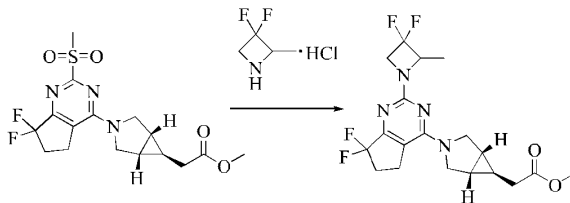
化合物 4-2: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 4.70-4.55 (m, 1H), 4.34 (t, *J* = 12 Hz, 2H), 4.12-4.02 (m, 2H), 3.69-3.57 (m, 2H), 2.75-2.65 (m, 2H), 2.46-2.18 (m, 4H), 1.95-1.82 (m, 2H), 1.52 (m, 3H), 1.40-1.25 (m, 2H), 1.09-0.98 (m, 1H)。

化合物 4-3: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 4.70-4.55 (m, 1H), 4.34 (t, *J* = 12 Hz, 2H), 4.12-4.02 (m, 2H), 3.69-3.57 (m, 2H), 2.75-2.65 (m, 2H), 2.46-2.18 (m, 4H), 1.95-1.82 (m, 2H), 1.52 (m, 3H), 1.40-1.25 (m, 2H), 1.09-0.98 (m, 1H)。

实施例 5-1 2-((1*R*,5*S*,6*S*)-3-(2-(3,3-二氟-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-7,7-二氟-6,7-二氢-5*H*-环戊二烯并[*d*]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)乙酸的制备 (化合物 5-1)

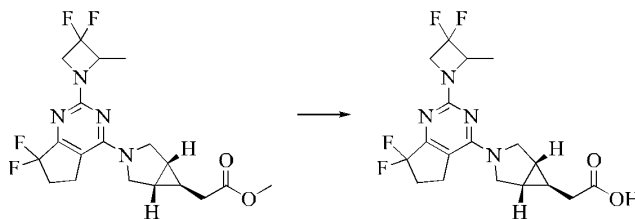


(1) 2-((1R,5S,6s)-3-(2-(3,3-二氟-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-7,7-二氟-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)乙酸甲酯的制备



将 2-((1R,5S,6s)-3-(7,7-二氟-2-(甲基磺酰基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)乙酸甲酯(70 mg, 0.18 mmol, 制备方法参考实施例 1)溶于 N-甲基吡咯烷酮(2 mL), 加入二异丙氨基乙胺(93.1 mg, 0.72 mmol)和 3,3-二氟-2-甲基氮杂环丁烷盐酸盐(57.4 mg, 0.40 mmol), 150 °C 微波反应 2 小时, 乙酸乙酯稀释, 饱和食盐水洗涤, 有机相无水硫酸钠干燥, 旋干, 柱层析(30%乙酸乙酯/石油醚)得到产物(40 mg, 产率 53%)。

(2) 2-((1R,5S,6s)-3-(2-(3,3-二氟-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-7,7-二氟-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)乙酸的制备



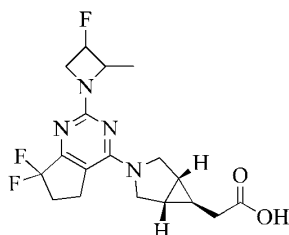
将 2-((1R,5S,6s)-3-(2-(3,3-二氟-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-7,7-二氟-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)乙酸甲酯(40 mg, 0.097 mmol)溶于甲醇(1 mL), 加入 5 N 氢氧化钠(0.025 mL, 0.125 mmol), 10 °C 反应 16 小时, 1 N 盐酸调节 pH 至 4, 10 mL 乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗涤, 有机相旋干, 柱层析(5%甲醇/二氯甲烷)得产物(6.5 mg, 产率 17%)。

分子式: $C_{18}H_{20}F_4N_4O_2$ 分子量: 400.4 LC-MS (M/e): 401.2 (M+H⁺)

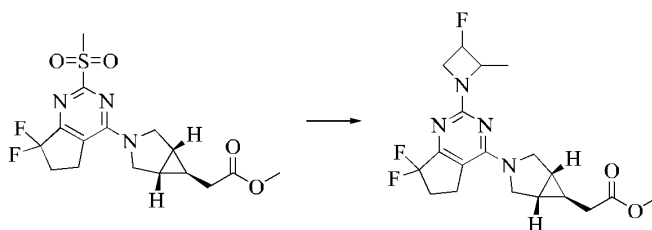
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 4.68 - 4.62 (m, 1H), 4.38 (t, $J = 12.0$, 2H), 4.06 (t, $J = 12.0$, 2H), 3.73 - 3.66 (m, 2H), 3.10 - 3.07 (m, 2H), 2.52 - 2.40 (m, 4H), 1.61 - 1.33 (m, 5H), 1.03 - 1.00 (m, 1H)。

实施例 6-1 2-((1R,5S,6s)-3-(7,7-二氟-2-(3-氟-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)乙酸的制备

并[*d*]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)乙酸的制备 (化合物 6-1)

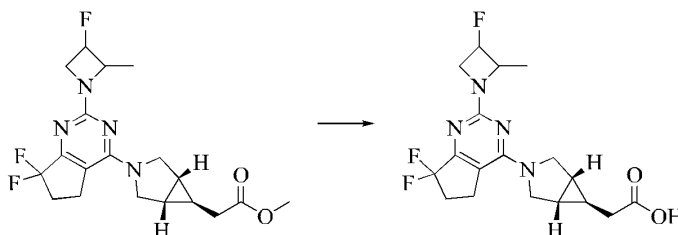


(1) 2-((1*R*,5*S*,6*S*)-3-(7,7-二氟-2-(3-氟-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-6,7-二氢-5*H*-环戊二烯并[*d*]嘧啶甲酯-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)乙酸甲酯的制备



将 2-((1*R*,5*S*,6*S*)-3-(7,7-二氟-2-(甲基磺酰基)-6,7-二氢-5*H*-环戊二烯并[*d*]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)乙酸甲酯(50 mg, 0.13 mmol, 制备方法参考实施例 1)溶于 *N*-甲基吡咯烷酮(2 mL), 加入二异丙基氨基乙胺(50.4 mg, 0.39 mmol)和 3-氟-2-甲基氮杂环丁烷盐酸盐(19.5 mg, 0.15 mmol), 150 °C 微波反应 2 小时, 乙酸乙酯稀释, 饱和食盐水洗涤, 有机相无水硫酸钠干燥, 旋干, 柱层析(30%乙酸乙酯/石油醚)得到产物(30 mg, 产率 59%)。

(2) 2-((1*R*,5*S*,6*S*)-3-(7,7-二氟-2-(3-氟-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-6,7-二氢-5*H*-环戊二烯并[*d*]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)乙酸的制备

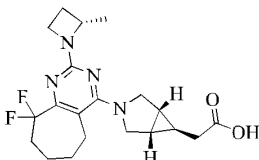


将 2-((1*R*,5*S*,6*S*)-3-(7,7-二氟-2-(3-氟-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-6,7-二氢-5*H*-环戊二烯并[*d*]嘧啶甲酯-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)乙酸甲酯(30 mg, 0.076 mmol)溶于甲醇(1 mL)与水(0.3 mL), 加入氢氧化钠(3.94 mg, 0.098 mmol), 10°C 反应 16 小时, 1 N 盐酸调节 pH 至 4, 10 mL 乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗涤, 有机相旋干, 柱层析(5%甲醇/二氯甲烷)得产物(14 mg, 产率 48%)。

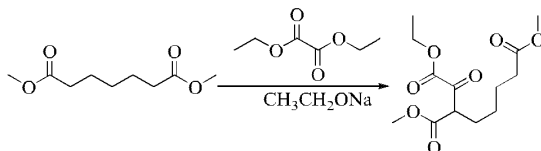
分子式: C₁₈H₂₁F₃N₄O₂ 分子量: 382.4 LC-MS (*M*/*e*): 383.2 (*M*+H⁺)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.32 - 5.30 (m, 0.5H), 4.99 - 4.97 (m, 0.5H), 4.46 - 4.29 (m, 2H), 4.08 - 3.97 (m, 3H), 3.69 - 3.62 (m, 2H), 3.07 - 3.01 (m, 2H), 2.52 - 2.37 (m, 5H), 1.57 - 1.53 (m, 5H), 1.02 - 0.59 (m, 1H)。

实施例 7 2-((1*R*,5*S*,6*R*)-3-(9,9-二氟-2-((*S*)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-6,7,8,9-四氢-5*H*-环庚并[*d*]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)乙酸的制备 (化合物 7)

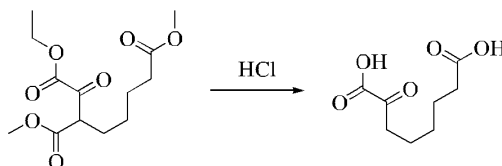


(1) 1-乙基 2,6-二甲基 1-氧代己烷-1,2,6-三羧酸酯的制备



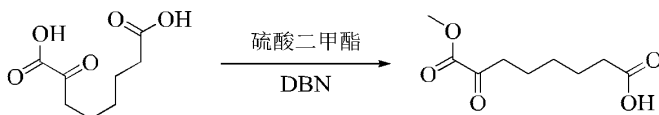
将乙醇钠(2.0 g, 29.3 mmol)溶于 THF (20 mL)中, 加入草酸二乙酯(3.9 g, 26.6 mmol), 二甲基庚二酸酯(5.0 g, 26.6 mmol), 25℃反应 16 小时。反应结束, 体系减压蒸馏, 加入水和 EA 分液, 水相调节 pH=1, 用 EA 萃取, 减压蒸馏有机相, 直接用于下一步反应。

(2) 2-氧代辛二酸的制备



将 1-乙基 2,6-二甲基 1-氧代己烷-1,2,6-三羧酸酯(粗品 7.7g)溶于 4M HCl(66 ml), 加入完毕, 65℃下反应 10 小时。反应结束, 体系直接旋干, 直接用于下一步反应。

(3) 8-甲氧基-7,8-二氧代辛酸的制备



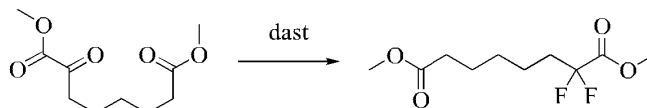
将 DBN(4.0 g, 31.9 mmol)溶于丙酮(60 mL), 加入 2-氧代辛二酸(粗品 5.0g), 硫酸二甲酯(3.4 g, 26.6 mmol), 25℃反应 16 小时。反应结束, 体系直接旋干加入 EA, 用 1N HCl 洗涤有机相, 有机相减压蒸馏, 直接用于下一步反应。

(4) 2-氧代辛二酸二甲酯的制备



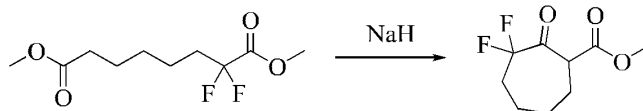
将 8-甲氧基-7,8-二氧代辛酸(粗品 5.4g)溶于 DCM(40 ml), 加入(COCl)₂(5.1g, 40.0 mmol), 25℃反应 6 小时, 加入 MeOH(20 ml), 反应 16 小时, 反应结束, 直接减压蒸馏, 直接用于下一步反应。

(5) 2,2-二氟辛二酸二甲酯的制备



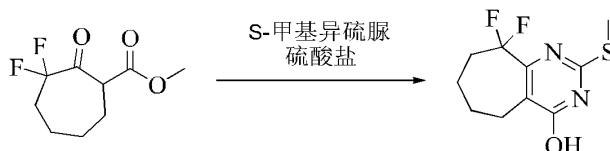
在 2-氧代辛二酸二甲酯(粗品 5.7 g)溶于 DCM(50 ml), 加入 dast(10.0 ml, 79.8 mmol)。加入完毕, 25℃反应 48 小时。反应结束, 加入水 50 ml, EA 萃取, 正相柱层析(EA: PE=1:8)得产物 1.9 g, 五步收率 30%。

(6) 3,3-二氟-2-氧代环庚烷-1-羧酸甲酯的制备



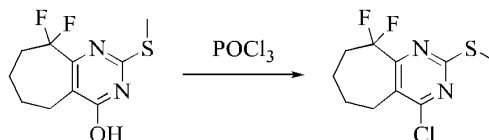
将 60%NaH(480.0 mg, 12.0 mmol)溶于 THF 中, 加入 2,2-二氟辛二酸二甲酯(1.9g, 8.0 mmol), 50℃反应 16 小时。反应结束, 体系冷却至 20℃, 加入水淬灭, 柱层析(EA:PE=1:10)得产物 680 mg, 收率 41%。

(7) 9,9-二氟-2-(甲硫基)-6,7,8,9-四氢-5H-环庚并[d]嘧啶-4-醇的制备



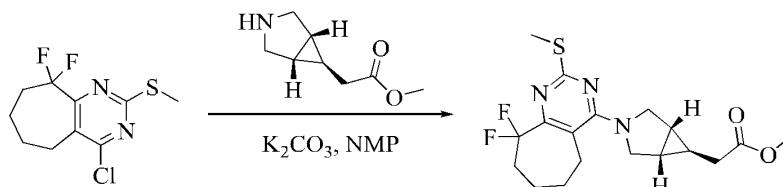
将 3,3-二氟-2-氧代环庚烷-1-羧酸甲酯(1.0 g, 4.8 mmol) 溶于水(30 ml)中, 加入 S-甲基异硫脲硫酸盐(1.0 g, 7.2 mmol), Na₂CO₃ (1.0 g, 9.6 mmol), 加入完毕, 体系于 25℃反应 16 小时。反应结束, 调节 pH=5, 经后处理, 直接用于下一步反应。

(8) 4-氯-9,9-二氟-2-(甲硫基)-6,7,8,9-四氢-5H-环庚并[d]嘧啶的制备



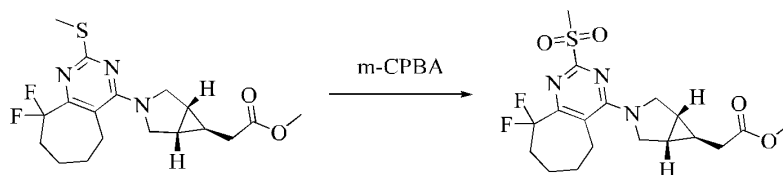
将 9,9-二氟-2-(甲硫基)-6,7,8,9-四氢-5*H*-环庚并[*d*]嘧啶-4-醇(粗品 3.5g)溶于 DCE(10 ml)和 POCl₃(20 ml)中, 110℃反应 16 小时。反应结束, 体系减压蒸馏, 加入饱和 NaHCO₃ 调节 pH=8, EA 萃取, 柱层析(EA:PE=1:5)得产物 650 mg, 两步收率 51%。

(9) 2-((1*R*,5*S*,6*s*)-3-(9,9-二氟-2-(甲硫基)-6,7,8,9-四氢-5*H*-环庚[*d*]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)乙酸甲酯的制备



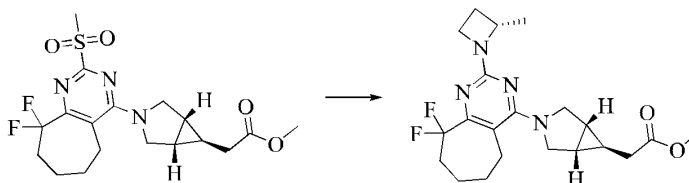
将 4-氯-9,9-二氟-2-(甲硫基)-6,7,8,9-四氢-5*H*-环庚并[*d*]嘧啶(300.0 mg, 1.14 mmol)溶于 NMP(10 ml)中, 加入 2-((1*R*, 5*S*, 6*s*)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基)乙酸甲酯(264.0 mg, 1.7 mmol), K₂CO₃(315.0 mg, 2.3 mmol), 90℃反应 3 小时。反应结束, 水淬灭反应, EA 萃取, 柱层析(EA:PE=1:5)得产物 350 mg, 收率 83%。

(10) 2-((1*R*,5*S*,6*s*)-3-(9,9-二氟-2-(甲基磺酰基)-6,7,8,9-四氢-5*H*-环庚[*d*]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)乙酸甲酯的制备



将 2-((1*R*,5*S*,6*s*)-3-(9,9-二氟-2-(甲硫基)-6,7,8,9-四氢-5*H*-环庚[*d*]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)乙酸甲酯(350.0 mg, 0.9 mmol)溶于 DCM(90 ml)中, 加入 m-CPBA(80%)(392.0 mg, 1.8 mmol), 25℃反应 3 小时。反应结束, 饱和 NaHCO₃ 淬灭反应, DCM 萃取, 柱层析(EA:PE=2:1)得产物 250 mg, 收率 67%。

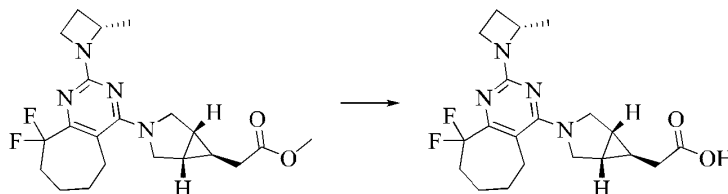
(11) 2-((1*R*,5*S*,6*R*)-3-(9,9-二氟-2-((*S*)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-6,7,8,9-四氢-5*H*-环庚并[*d*]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)乙酸甲酯的制备



将 2-((1*R*,5*S*,6*s*)-3-(9,9-二氟-2-(甲基磺酰基)-6,7,8,9-四氢-5*H*-环庚[*d*]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)乙酸甲酯(250.0 mg, 0.6 mmol)溶于 NMP(6 ml)中, 加入(*S*)-2-甲基氮杂环丁烷

(0.5 ml, 3.0 mmol), 微波 160℃ 反应 8 小时。反应结束, 加入水, EA 萃取, 柱层析(EA:PE=1:3) 得产物 120 mg, 收率 49%。

(12) 2-((1*R*,5*S*,6*R*)-3-(9,9-二氟-2-((*S*)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-6,7,8,9-四氢-5*H*-环庚并[*d*]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)乙酸的制备

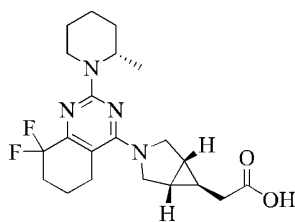


将 2-((1*R*,5*S*,6*R*)-3-(9,9-二氟-2-((*S*)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-6,7,8,9-四氢-5*H*-环庚并[*d*]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)乙酸甲酯(120.0 mg, 0.3 mmol)溶于 THF(3 ml)和 H₂O(3 ml)中, 加入 NaOH(17.7 mg, 0.4 mmol), 25℃ 反应 3 小时。反应结束, 调节 pH 为弱酸性, 制备硅胶板(DCM:MeOH=15:1)得产物 60 mg, 收率 53%。

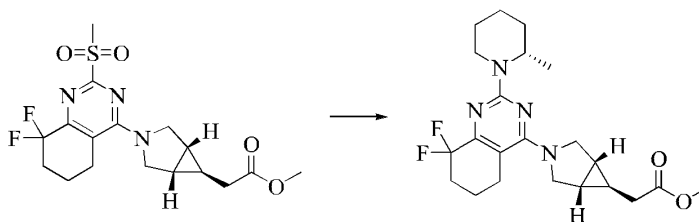
分子式: C₂₀H₂₆F₂N₄O₂ 分子量: 392.45 LC-MS (M/e): 393.0 (M+H⁺)

¹H-NMR (400 MHz, MeOD) δ: 4.47-4.40 (m, 1H), 4.05-3.87 (m, 4H), 3.49 (t, J=11.2Hz, 2H), 2.68-2.66 (m, 2H), 2.43-2.35 (m, 1H), 2.35-2.16 (m, 4H), 2.00-1.88 (m, 3H), 1.65 (m, 2H), 1.50-1.48 (m, 5H), 0.86-0.83 (m, 1H)。

实施例 8 2-((1*R*,5*S*,6*R*)-3-(8,8-二氟-2-((*S*)-2-甲基哌啶-1-基)-5,6,7,8-四氢喹唑啉-4-基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)乙酸的制备 (化合物 10)

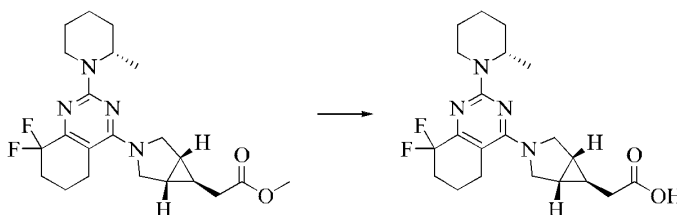


(1) 2-((1*R*,5*S*,6*R*)-3-(8,8-二氟-2-((*S*)-2-甲基哌啶-1-基)-5,6,7,8-四氢喹唑啉-4-基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-6-基)乙酸甲酯的制备



2-((1*R*,5*S*,6*S*)-3-(8,8-二氟-2-(甲基磺酰基)-5,6,7,8-四氢喹啉-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)乙酸甲酯(120.0 mg, 0.3 mmol, 制备方法参考实施例 2 步骤(1)-(10)), 溶于 NMP(3 mL), 加入 DIEA(155.0 mg, 1.2 mmol), (S)-2-甲基哌啶(59.0 mg, 0.6 mmol), 170 °C 微波反应 2 小时。乙酸乙酯稀释, 水洗, 饱和氯化钠洗, 无水硫酸钠干燥, 柱层析(EA/PE=1/5)得到产物(10.0 mg, 收率 7.9%)。

(2) 2-((1*R*,5*S*,6*R*)-3-(8,8-二氟-2-((S)-2-甲基哌啶-1-基)-5,6,7,8-四氢喹啉-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)乙酸的制备

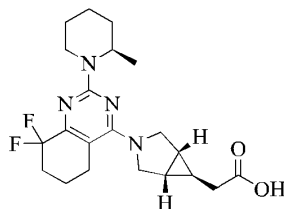


2-((1*R*,5*S*,6*R*)-3-(8,8-二氟-2-((S)-2-甲基哌啶-1-基)-5,6,7,8-四氢喹啉-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)乙酸甲酯(24.0 mg, 0.057 mmol), 溶于 THF/H₂O(2/2 mL)中, 加入 NaOH(4.6 mg, 0.11 mmol), 20 °C 反应 30 分钟。调节 pH=6-7, 浓缩, 柱层析 DCM:MeOH=20:1 得到产物(7.2 mg, 收率 31.1%)。

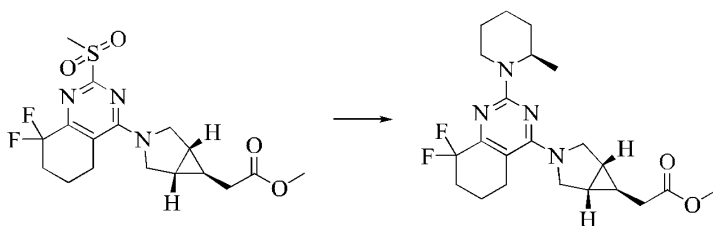
分子式: C₂₁H₂₈F₂N₄O₂ 分子量: 406.5 LC-MS (M/e): 407.0 (M+H⁺)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 5.03-4.90 (m, 1H), 4.59-4.48 (m, 1H), 4.00-3.76 (m, 2H), 3.64-3.09 (m, 2H), 2.91-2.70 (m, 1H), 2.65-2.57 (m, 2H), 2.47-2.38 (m, 2H), 2.36-2.18 (m, 2H), 1.85-1.75 (m, 2H), 1.75-1.51 (m, 5H), 1.56-1.45 (m, 2H), 1.49-1.40 (m, 1H), 1.39-1.29 (m, 1H), 1.09-1.18 (m, 3H), 0.96-1.08 (m, 1H)。

实施例 9 2-((1*R*,5*S*,6*S*)-3-(8,8-二氟-2-((R)-2-甲基哌啶-1-基)-5,6,7,8-四氢喹啉-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)乙酸的制备 (化合物 11)

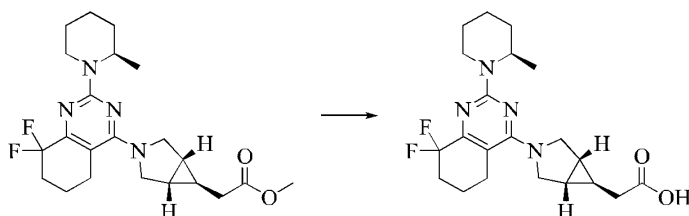


(1) 2-((1*R*,5*S*,6*S*)-3-(8,8-二氟-2-((R)-2-甲基哌啶-1-基)-5,6,7,8-四氢喹啉-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)乙酸甲酯的制备



2-((1R,5S,6S)-3-(8,8-二氟-2-(甲基磺酰基)-5,6,7,8-四氢喹啉-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]甲酯己-6-基)乙酸甲酯(200 mg, 0.5 mmol), 溶于 NMP(1 mL), 加入 DIEA(322 mg, 2.5 mmol), (R)-2-甲基哌啶(99 mg, 1 mmol), 180 °C 微波反应 2 小时。乙酸乙酯稀释, 水洗, 饱和氯化钠洗, 无水硫酸钠干燥, 柱层析(EA/PE=1/5)得到产物(35 mg, 收率 17%)。

(2) 2-((1R,5S,6S)-3-(8,8-二氟-2-((R)-2-甲基哌啶-1-基)-5,6,7,8-四氢喹啉-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)乙酸的制备

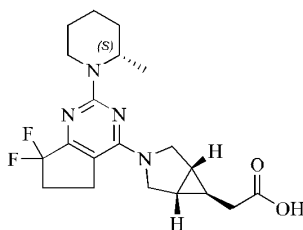


2-((1R,5S,6S)-3-(8,8-二氟-2-((R)-2-甲基哌啶-1-基)-5,6,7,8-四氢喹啉-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)乙酸甲酯(35 mg, 0.083 mmol), 溶于 THF/H₂O(3/3 mL)中, 加入 NaOH(17 mg, 0.42 mmol), 20 °C 反应 3 小时。调节 pH=5, 浓缩, 反相柱层析 ACN/H₂O=0-60%得到产物(5.9 mg, 收率 17%)。

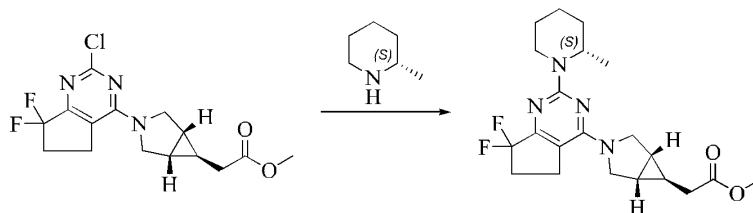
分子式: C₂₁H₂₈F₂N₄O₂ 分子量: 406.5 LC-MS (M/e): 407.2 (M+H⁺)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 5.02-4.85 (m, 1H), 4.58-4.42 (m, 1H), 4.00-3.75 (m, 2H), 3.64-3.09 (m, 5H), 2.89-2.70 (m, 1H), 2.65-2.42 (m, 2H), 2.25-1.89 (m, 4H), 1.82-1.15 (m, 7H), 1.09 (m, 3H), 0.8 (s, 1H)。

实施例 10 2-((1R,5S,6R)-3-(7,7-二氟-2-((S)-2-甲基哌啶-1-基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]噻啉甲酯-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)乙酸的制备 (化合物 12)

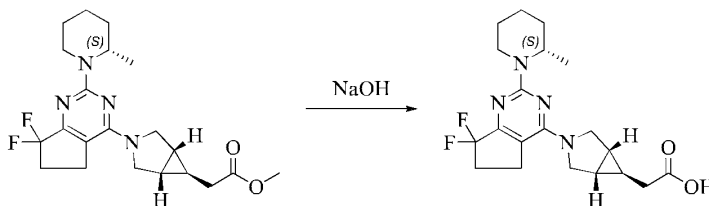


(1) 2-((1*R*,5*S*,6*R*)-3-(7,7-二氟-2-((*S*)-2-甲基哌啶-1-基)-6,7-二氢-5*H*-环戊二烯并[*d*]嘧啶甲酯-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)乙酸甲酯的制备



2-((1*R*,5*S*,6*S*)-3-(2-氯-7,7-二氟-6,7-二氢-5*H*-环戊二烯并[*d*]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)乙酸甲酯(80 mg, 0.23 mmol), 溶于乙腈(2 mL), 加入 DIEA(0.5 ml), (*S*)-2-甲基哌啶(50 mg, 0.50 mmol), 90 °C 微波反应 6 小时, TLC 检测反应(石油醚: 乙酸乙酯=2:1), 旋干, 制备板分离(石油醚: 乙酸乙酯=2:1)得化合物 30 mg, 产率: 31.9%。

(2) 2-((1*R*,5*S*,6*R*)-3-(7,7-二氟-2-((*S*)-2-甲基哌啶-1-基)-6,7-二氢-5*H*-环戊二烯并[*d*]嘧啶甲酯-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)乙酸的制备



2-((1*R*,5*S*,6*R*)-3-(7,7-二氟-2-((*S*)-2-甲基哌啶-1-基)-6,7-二氢-5*H*-环戊二烯并[*d*]嘧啶甲酯-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)乙酸甲酯(30 mg, 0.07 mmol), 溶于 MeOH/THF/H₂O(2/2/0.2mL) 中, 加入 NaOH(20 mg, 0.5 mmol), 25°C 反应 3 小时。用 1N 盐酸调节 pH=4-5, 浓缩, 制备板分离(二氯甲烷: 甲醇=20:1)得化合物 20 mg, 产率: 69.0%。

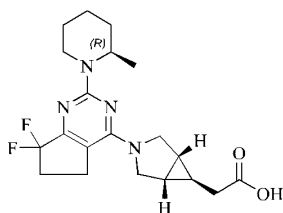
分子式: C₂₀H₂₆F₂N₄O₂

分子量: 392.4

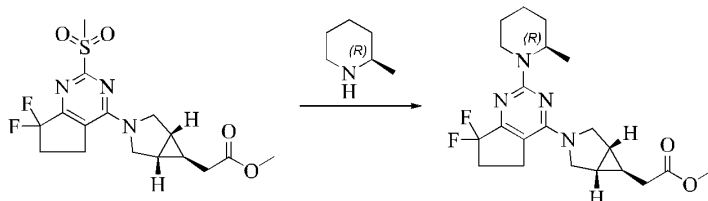
LC-MS(M/e): 393.0(M+H⁺)

¹HNMR (400MHz, MeOD): δ 4.88-5.00 (m, 1H), 4.50-4.54 (m, 1H), 4.02 (dd, *J* = 10.8 Hz, 4.4Hz, 2H), 3.64-3.67 (m, 2H), 3.03-3.09 (m, 2H), 2.93 (td, *J* = 10.8 Hz, 2.8Hz, 1H), 2.42-2.49 (m, 2H), 2.32 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.70-1.73 (m, 3H), 1.57-1.67 (m, 4H), 1.42-1.47 (m, 1H), 1.17(d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.89-0.92 (m, 1H)。

实施例 11 2-((1*R*,5*S*,6*S*)-3-(7,7-二氟-2-((*R*)-2-甲基哌啶-1-基)-6,7-二氢-5*H*-环戊二烯并[*d*]嘧啶甲酯-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)乙酸的制备 (化合物 13)

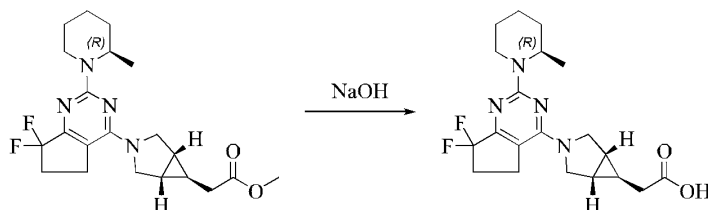


(1) 2-((1R,5S,6S)-3-(7,7-二氟-2-((R)-2-甲基哌啶-1-基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶甲酯-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)乙酸甲酯的制备



2-((1R,5S,6S)-3-(7,7-二氟-2-((R)-2-甲基哌啶-1-基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)乙酸甲酯(100 mg, 0.26 mmol, 制备方法参考实施例 1), 溶于 NMP(2 mL), 加入 DIEA(0.5ml), 4-二甲氨基吡啶(5 mg, 0.04 mmol), (R)-2-甲基哌啶(51 mg, 0.51 mmol), 160 °C 微波反应 4 小时, 加入水(10 ml), 3×5ml 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 旋干, 柱层析(乙酸乙酯: 石油醚=1:2), 得化合物 9 mg, 产率: 8.6%。

(2) 2-((1R,5S,6S)-3-(7,7-二氟-2-((R)-2-甲基哌啶-1-基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶甲酯-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)乙酸的制备



2-((1R,5S,6S)-3-(7,7-二氟-2-((R)-2-甲基哌啶-1-基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶甲酯-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)乙酸甲酯(9 mg, 0.022 mmol), 溶于 MeOH/THF/H₂O(2/2/0.2mL) 中, 加入 NaOH(5 mg, 0.12 mmol), 25 °C 反应 4 小时。用 1N 盐酸调节 pH=6-7, 浓缩, 制备板分离(二氯甲烷: 甲醇=20:1)得化合物 3.0 mg, 产率: 34.5%。

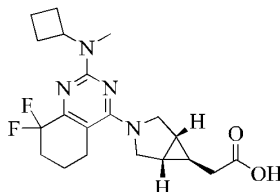
分子式: C₂₀H₂₆F₂N₄O₂

分子量: 392.4

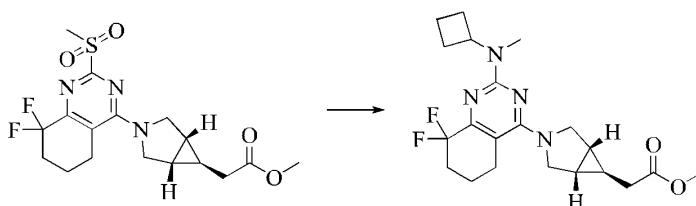
LC-MS(M/e): 393.0(M+H⁺)

¹HNMR (400MHz, MeOD): δ 4.88-5.00 (m, 1H), 4.50-4.54 (m, 1H), 4.01 (dd, J = 10.8 Hz, 4.0Hz, 2H), 3.62-3.65 (m, 2H), 3.02-3.06 (m, 2H), 2.90-2.91 (m, 1H), 2.38-2.43 (m, 2H), 2.29-2.31 (m, 2H), 1.69-1.71 (m, 3H), 1.55-1.60 (m, 4H), 1.28-1.33 (m, 1H), 1.15(d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.89-0.92 (m, 1H)。

实施例 12 2-((1*R*,5*S*,6*S*)-3-(2-(环丁基(甲基)氨基)-8,8-二氟-5,6,7,8-四氢喹啉-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基)乙酸)的制备 (化合物 14)

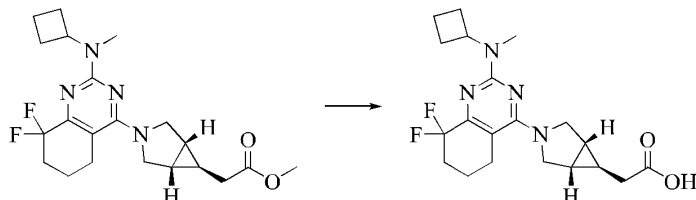


(1) 2-((1*R*,5*S*,6*S*)-3-(2-(环丁基(甲基)氨基)-8,8-二氟-5,6,7,8-四氢喹啉-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)乙酸甲酯的制备



2-((1*R*,5*S*,6*S*)-3-(8,8-二氟-2-(甲基磺酰基)-5,6,7,8-四氢喹啉-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)乙酸甲酯(100 mg, 0.25 mmol), 溶于 NMP(2 mL), 加入 DIEA(161 mg, 1.25 mmol), N-环丁基甲胺盐酸盐(61 mg, 0.5 mmol), 160 °C微波反应 2 小时。乙酸乙酯稀释, 水洗, 饱和氯化钠洗, 无水硫酸钠干燥, 柱层析(EA/PE=1/5)得到产物(30 mg, 收率 30%)。

(2) 2-((1*R*,5*S*,6*S*)-3-(2-(环丁基(甲基)氨基)-8,8-二氟-5,6,7,8-四氢喹啉-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基)乙酸的制备

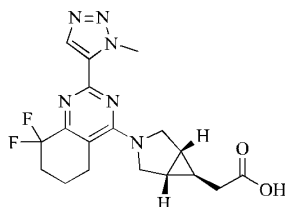


2-((1*R*,5*S*,6*S*)-3-(2-(环丁基(甲基)氨基)-8,8-二氟-5,6,7,8-四氢喹啉-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)乙酸甲酯(30 mg, 0.074 mmol), 溶于 THF/H₂O(3/3 mL)中, 加入 NaOH(15 mg, 0.37 mmol), 20 °C反应 3 小时。调节 pH=5, 浓缩, 反相柱层析 ACN/H₂O=0-80%得到产物(5.9 mg, 收率 20%)。

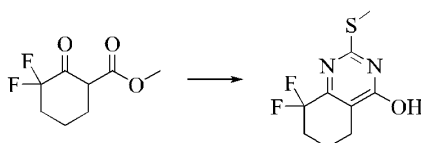
分子式: C₂₀H₂₆F₂N₄O₂ 分子量: 392.45 LC-MS (M/e): 393.2 (M+H⁺)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 5.11-4.95 (m, 1H), 3.99-3.85 (m, 2H), 3.55-3.41 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.95-2.48 (m, 5H), 2.25-2.12 (m, 6H), 1.83-1.55 (m, 4H), 1.39-1.28 (m, 2H), 0.89 (s, 1H)。

实施例 13 2-((1*R*,5*S*,6*s*)-3-(8,8-二氟-2-(1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)-5,6,7,8-四氢喹唑啉-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)乙酸)的制备 (化合物 15)

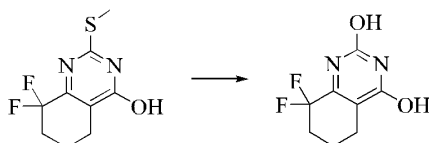


(1) 8,8-二氟-2-(甲硫基)-5,6,7,8-四氢喹唑啉-4-醇的制备



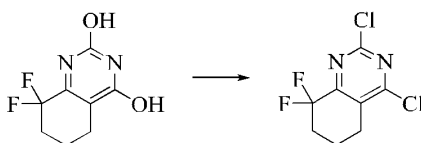
将 3,3-二氟-2-氧代环己烷-1-羧酸甲酯(2.0 g, 10.4 mmol)溶于水(50 mL)中, 加入甲基异硫脲(2.2 g, 15 mmol), Na_2CO_3 (2.2 g, 20.8 mmol), 20℃反应 16 小时, 稀盐酸调节 pH 为酸性, EA 萃取, 无水硫酸钠干燥, 减压蒸馏直接用于下一步反应。

(2) 8,8-二氟-5,6,7,8-四氢喹唑啉-2,4-二醇的制备



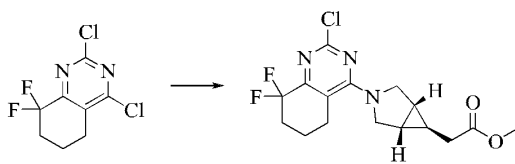
将 8,8-二氟-2-(甲硫基)-5,6,7,8-四氢喹唑啉-4-醇(粗品 1.8 g)溶于乙醇(40 mL)中, 加入 6M HCl(40 ml), 加入完毕, 85℃下反应 8 小时。反应结束, 体系直接旋干, 用于下一步反应。

(3) 2,4-二氯-8,8-二氟-5,6,7,8-四氢喹唑啉的制备



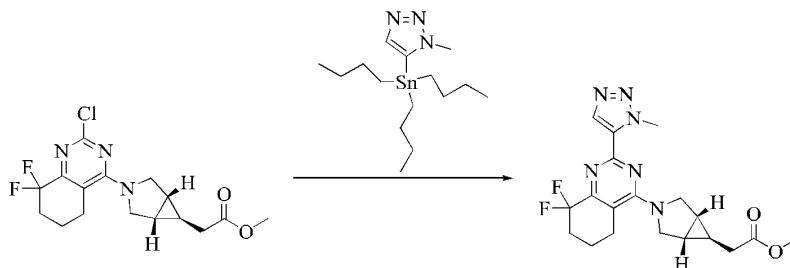
将 8,8-二氟-5,6,7,8-四氢喹唑啉-2,4-二醇(1.6 g 粗品)溶于三氯氧磷(50 mL)中, 加入 DIPEA(5 ml), 加入完毕, 110℃下反应 16 小时。反应结束, 体系直接旋干, 柱层析(EA:PE=1:5)纯化, 得产物 1.5 g, 三步收率 61%。

(4) 2-((1*R*,5*S*,6*s*)-3-(2-氯-8,8-二氟-5,6,7,8-四氢喹唑啉-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基)乙酸甲酯的制备



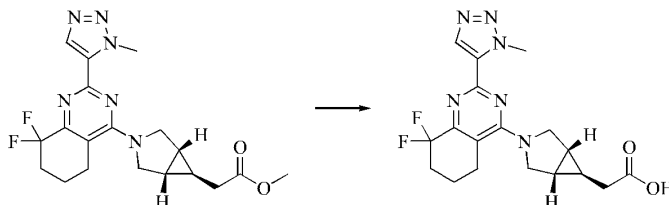
将 2,4-二氯-8,8-二氟-5,6,7,8-四氢喹唑啉(500.0 mg, 2.1 mmol)溶于乙腈(10 ml), 加入 2-((1*R*,5*S*,6*S*)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基)乙酸甲酯(391.0 mg, 2.5 mmol), DIPEA(1.9 ml, 10.5 mmol), 25℃反应 16 小时。反应结束, 旋干, 正相柱层析(EA:PE=1:2)得产物 640 mg, 收率 85%。

(5) 2-((1*R*,5*S*,6*S*)-3-(8,8-二氟-2-(1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)-5,6,7,8-四氢喹唑啉-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)乙酸甲酯的制备



将 2-((1*R*,5*S*,6*S*)-3-(2-氯-8,8-二氟-5,6,7,8-四氢喹唑啉-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基)乙酸甲酯(320.0 mg, 0.9 mmol)溶于二氧六环(10 ml)中, 加入 1-甲基-5-(三丁基锡烷基)-1*H*-1,2,3-三唑(368.0 mg, 0.99 mmol), Pd(pph₃)Cl₂(19.0 mg, 0.027 mmol), x-phos(13.0 mg, 0.027 mmol), 加入完毕, 体系在 N₂ 保护下, 100℃反应 16 小时。反应结束, 体系冷却至 20℃, 旋干, 正相柱层析(EA:PE=2:1)得产物 220 mg, 收率 60%。

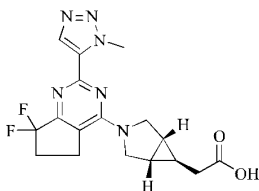
(6) 2-((1*R*,5*S*,6*S*)-3-(8,8-二氟-2-(1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)-5,6,7,8-四氢喹唑啉-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)乙酸的制备



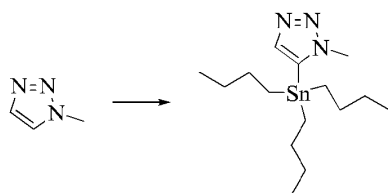
将 2-((1*R*,5*S*,6*S*)-3-(8,8-二氟-2-(1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)-5,6,7,8-四氢喹唑啉-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)乙酸甲酯(200.0 mg, 0.5 mmol)溶于 THF(4 ml)和 H₂O(4 ml)中, 加入 NaOH(30.0 mg, 0.75 mmol)。加入完毕, 体系在 25℃下反应 2 小时。反应结束, 调节 pH 为酸性, 过滤得产物 150 mg, 收率 77%。

分子式: C₁₈H₂₀F₂N₆O₂ 分子量: 390.4 LC-MS (M/e): 391.0 (M+H⁺)
¹H-NMR (400 MHz, DMSO) δ: 8.19 (s, 1H), 4.38 (s, 3H), 4.07 (d, J=11.2Hz, 2H), 3.78 (d, J=10.4Hz, 2H), 2.94 (s, 2H), 2.31-2.24 (m, 4H), 1.82 (s, 2H), 1.60 (s, 2H), 0.85-0.83 (m, 1H)。

实施例 14 2-((1*R*,5*S*,6*s*)-3-(7,7-二氟-2-(1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)-6,7-二氢-5*H*-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)乙酸的制备 (化合物 16)

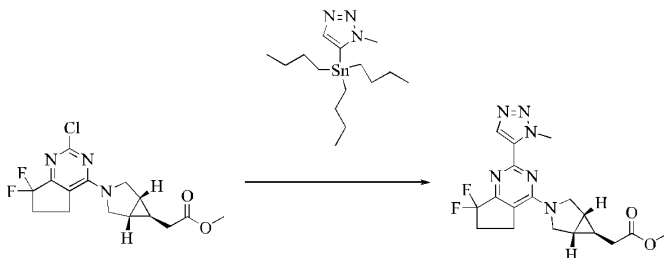


(1) 1-甲基-5-(三丁基锡烷基)-1*H*-1,2,3-三唑的制备



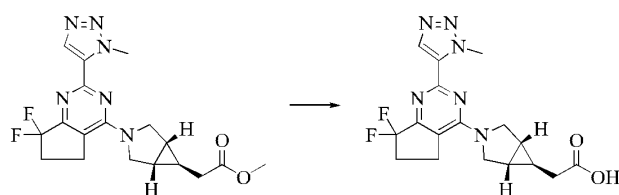
将 1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑(300.0 mg, 3.6 mmol)溶于 THF (5 mL) 中, -78℃加入 *n*-BuLi(2.0 ml, 5 mmol)反应 2 小时, -78℃加入氯化三丁基锡(1.1 ml, 4 mmol)反应 1 小时, 体系升至 20℃, 反应 1 小时, 直接旋干, 加入石油醚, 过滤, 滤液减压蒸馏得到 1.5 g 粗产物, 直接用于下一步反应。

(2) 2-((1*R*,5*S*,6*s*)-3-(7,7-二氟-2-(1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)-6,7-二氢-5*H*-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)乙酸甲酯的制备



将 2-((1*R*,5*S*,6*s*)-3-(2-氯-7,7-二氟-6,7-二氢-5*H*-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)乙酸甲酯(70.0 mg, 0.2 mmol)溶于二氧六环(2 mL)中, 加入 1-甲基-5-(三丁基锡烷基)-1*H*-1,2,3-三唑(82.0 mg 粗品), Pd(*p*h₃)₂Cl₂(4.2 mg, 0.006 mmol), *x*-phos(2.9 mg, 0.006 mmol), 加入完毕, 在 N₂ 条件下 100℃下反应 3 小时。反应结束, 过滤, 甲醇洗涤, 滤液减压蒸馏, 制备硅胶板(DCM:MeOH=20:1)纯化得产物 71 mg, 收率 91%。

(3) 2-((1*R*,5*S*,6*s*)-3-(7,7-二氟-2-(1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)-6,7-二氢-5*H*-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)乙酸的制备



将 2-((1*R*,5*S*,6*S*)-3-(7,7-二氟-2-(1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)-6,7-二氢-5*H*-环戊二烯并[*d*]嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)乙酸(100.0 mg, 0.26 mmol)溶于 THF(3 ml)和 H₂O(3 ml)中, 加入 NaOH(16.0 mg, 0.39 mmol), 20℃反应 2 小时, 调节 pH 为酸性, EA 萃取, 有机相减压蒸馏得固体, 甲醇洗涤得产物 53 mg, 收率 54%。

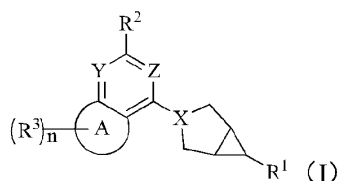
分子式: C₁₇H₁₈F₂N₆O₂ 分子量: 376.37 LC-MS (M/e): 377.0 (M+H⁺)

¹H-NMR (400 MHz, MeOD) δ : 8.29 (s, 1H), 4.48 (s, 3H), 4.16 (d, J=11.2Hz, 2H), 3.91-3.69 (m, 2H), 3.31 (t, J=1.6Hz, 2H), 2.57-2.54 (m, 2H), 2.35 (d, J=7.2Hz, 2H), 1.67(s, 2H), 0.96-0.94(m, 1H)。

以上对本发明所提供的 KHK 抑制剂及其应用进行了详细介绍。本文中应用了具体实施例对本发明的原理及实施方式进行了阐述, 以上实施例的说明只是用于帮助理解本发明的方法及其中心思想。应当指出, 对于本领域的普通技术人员来说, 在不脱离本发明原理的前提下, 还可以对本发明进行若干改进和修饰, 这些改进和修饰也落入本发明权利要求的保护。

权 利 要 求 书

1、通式 (I) 所示的化合物、其药学上可接受的盐、酯或其立体异构体，



其中，

X、Y、Z 分别独立地选自 -CR⁴-和 -N-；

环 A 选自 3-14 元环烷基、3-14 元杂环基、6-12 元芳基和 5-12 元杂芳基；

R¹ 选自氢，卤素，硝基，氰基，-(L)_m-C(O)OR^a、-(L)_m-CONR^aR^b、-(L)_m-CONHSO₂R^a、-(L)_m-SO₂R^a、-(L)_m-SO₂NHCOR^a、-(L)_m-OR^a、-(L)_m-SR^a、-(L)_m-NR^aR^b、-(L)_m-C(O)R^a、-(L)_m-OC(O)R^a、-(L)_m-OC(O)OR^a、-(L)_m-OC(O)NR^aR^b、-(L)_m-NR^aC(O)R^b、-(L)_m-NR^aC(O)OR^b、-(L)_m-OS(O)R^a、-(L)_m-OS(O)OR^a、-(L)_m-OS(O)NR^aR^b、-(L)_m-S(O)NR^aR^b、-(L)_m-NR^aS(O)R^b、-(L)_m-OS(O)₂R^a、-(L)_m-S(O)₂NR^aR^b、-(L)_m-NR^aS(O)₂R^b，任选被一个或多个 Q1 取代的-(L)_m-C₁₋₆烷基、-(L)_m-C₁₋₆烷氧基、-(L)_m-C₃₋₁₂环烷基、-(L)_m-C₃₋₁₂杂环基、-(L)_m-C₆₋₁₂芳基和-(L)_m-C₅₋₁₂杂芳基；

L 选自 C₁₋₆亚烷基和卤代 C₁₋₆亚烷基；

R² 选自任选被一个或多个 Q2 取代的 3-12 元杂环基、3-12 元环烷基、5-12 元杂芳基、6-12 元芳基、5-12 元螺环基、5-12 元螺杂环基、5-12 元桥环基、5-12 元桥杂环基、-N(C₁₋₆烷基)₂、-N(C₁₋₆烷基)(C₃₋₈环烷基)、-NH(C₁₋₆烷基)和-NH(C₃₋₈环烷基)；

每一 R³ 分别独立地选自氢，卤素，硝基，氰基，氨基，羟基，羧基，任选被一个或多个 Q3 取代的 C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基氨基、二(C₁₋₆烷基)氨基、卤代 C₁₋₆烷基、羟基 C₁₋₆烷基、氨基 C₁₋₆烷基、卤代 C₁₋₆烷氧基、3-12 元环烷基、3-12 元杂环基、6-12 元芳基和 5-12 元杂芳基；

每一 R⁴ 分别独立地选自氢、氰基，及任选被一个或多个 Q4 取代的如下基团：C₁₋₆烷基、-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)NR^aR^b、-S(O)R^a、-S(O)OR^a、-S(O)NR^aR^b、-S(O)₂R^a、-S(O)₂OR^a、-S(O)₂NR^aR^b、3-12 元环烷基、3-12 元杂环基、6-12 元芳基和 5-12 元杂芳基；

每一 R^a、R^b 分别独立地选自氢、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基氨基、二(C₁₋₆烷基)氨基、卤代 C₁₋₆烷基、羟基 C₁₋₆烷基、氨基 C₁₋₆烷基和卤代 C₁₋₆烷氧基；

每一 Q1、Q2、Q3、Q4 分别独立地选自羟基、氨基、卤素、硝基、氰基、羧基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基氨基、二(C₁₋₆烷基)氨基、卤代 C₁₋₆烷基、羟基 C₁₋₆烷基、氨基 C₁₋₆烷基、卤代 C₁₋₆烷氧基、3-10 元环烷基、3-10 元杂环基、6-10 元芳基和 5-10 元杂芳基；

m、n 分别独立地为 0-8 的整数。

2、如权利要求1所述的化合物、其药学上可接受的盐、酯或其立体异构体，其中，

X、Y、Z 分别独立地选自- CR^4 -和-N-；

环 A 选自 3-12 元环烷基、3-12 元杂环基、6-10 元芳基和 5-10 元杂芳基；

R^1 选自氢，卤素，硝基，氰基， $-(\text{L})_m-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-(\text{L})_m-\text{CONR}^a\text{R}^b$ 、 $-(\text{L})_m-\text{CONHSO}_2\text{R}^a$ 、 $-(\text{L})_m-\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 $-(\text{L})_m-\text{SO}_2\text{NHCOR}^a$ 、 $-(\text{L})_m-\text{OR}^a$ 、 $-(\text{L})_m-\text{SR}^a$ 、 $-(\text{L})_m-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-(\text{L})_m-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-(\text{L})_m-\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-(\text{L})_m-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-(\text{L})_m-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-(\text{L})_m-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-(\text{L})_m-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-(\text{L})_m-\text{OS}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-(\text{L})_m-\text{OS}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-(\text{L})_m-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-(\text{L})_m-\text{S}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-(\text{L})_m-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-(\text{L})_m-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-(\text{L})_m-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-(\text{L})_m-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$ ，任选被一个或多个 Q1 取代的 $-(\text{L})_m-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-(\text{L})_m-\text{C}_{1-6}$ 烷氧基、 $-(\text{L})_m-\text{C}_{3-10}$ 环烷基、 $-(\text{L})_m-\text{C}_{3-10}$ 杂环基、 $-(\text{L})_m-\text{C}_{6-10}$ 芳基和 $-(\text{L})_m-\text{C}_{5-10}$ 杂芳基；

L 选自 C_{1-6} 亚烷基和卤代 C_{1-6} 亚烷基；

R^2 选自任选被一个或多个 Q2 取代的 3-8 元杂环基、3-8 元环烷基、5-10 元杂芳基、6-10 元芳基、5-10 元螺环基、5-10 元螺杂环基、5-10 元桥环基、5-10 元桥杂环基、 $\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})(\text{C}_{3-8}\text{环烷基})$ 、 $\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 和 $\text{NH}(\text{C}_{3-8}\text{环烷基})$ ；

每一 R^3 分别独立地选自氢，卤素，硝基，氰基，氨基，羟基，羧基，任选被一个或多个 Q3 取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、二 $(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 氨基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3-10 元环烷基、3-10 元杂环基、6-10 元芳基和 5-10 元杂芳基；

每一 R^4 分别独立地选自氢、氰基，及任选被一个或多个 Q4 取代的如下基团： C_{1-6} 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^a$ 和 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$ ；

每一 R^a 、 R^b 分别独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、二 $(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 氨基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基；

每一 Q1、Q2、Q3、Q4 分别独立地选自羟基、氨基、卤素、硝基、氰基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、二 $(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 氨基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷氧基；

m、n 分别独立地为 0-6 的整数。

3、如权利要求2所述的化合物、其药学上可接受的盐、酯或其立体异构体，

其中,

X、Y、Z 分别独立地选自 $-\text{CR}^4$ -和 $-\text{N}-$;

环 A 选自 3-10 元环烷基、3-10 元杂环基、6-10 元芳基和 5-10 元杂芳基;

R^1 选自氢, 卤素, 硝基, 氰基, $-(\text{L})_m-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-(\text{L})_m-\text{CONR}^a\text{R}^b$ 、 $-(\text{L})_m-\text{CONHSO}_2\text{R}^a$ 、 $-(\text{L})_m-\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 $-(\text{L})_m-\text{SO}_2\text{NHCOR}^a$ 、 $-(\text{L})_m-\text{OR}^a$ 、 $-(\text{L})_m-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-(\text{L})_m-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-(\text{L})_m-\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-(\text{L})_m-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-(\text{L})_m-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-(\text{L})_m-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-(\text{L})_m-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-(\text{L})_m-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$, 任选被一个或多个 Q1 取代的 $-(\text{L})_m-\text{C}_{1-4}$ 烷基和 $-(\text{L})_m-\text{C}_{1-4}$ 烷氧基;

L 选自 C_{1-4} 亚烷基和卤代 C_{1-4} 亚烷基;

R^2 选自任选被一个或多个 Q2 取代的 3-8 元杂环基、3-8 元环烷基、5-10 元杂芳基、6-10 元芳基、5-10 元螺环基、5-10 元螺杂环基、 $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$ 、 $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})(\text{C}_{3-6}\text{环烷基})$ 、 $\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 和 $\text{NH}(\text{C}_{3-6}\text{环烷基})$;

每一 R^3 分别独立地选自氢, 卤素, 硝基, 氰基, 氨基, 羟基, 羧基, 任选被一个或多个 Q3 取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基氨基、二 $(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 氨基、卤代 C_{1-4} 烷基、羟基 C_{1-4} 烷基、氨基 C_{1-4} 烷基和卤代 C_{1-4} 烷氧基;

每一 R^4 分别独立地选自氢、氰基, 及任选被一个或多个 Q4 取代的如下基团: C_{1-4} 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^a$ 和 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$;

每一 R^a 、 R^b 分别独立地选自氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基氨基、二 $(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 氨基、卤代 C_{1-4} 烷基、羟基 C_{1-4} 烷基、氨基 C_{1-4} 烷基和卤代 C_{1-4} 烷氧基;

每一 Q1 、 Q2 、 Q3 、 Q4 分别独立地选自羟基、氨基、卤素、硝基、氰基、羧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基氨基、二 $(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 氨基、卤代 C_{1-4} 烷基、羟基 C_{1-4} 烷基、氨基 C_{1-4} 烷基和卤代 C_{1-4} 烷氧基;

m、n 分别独立地为 0-6 的整数。

4、如权利要求3所述的化合物、其药学上可接受的盐、酯或其立体异构体,

其中,

X、Y、Z 分别独立地选自 $-\text{CR}^4$ -和 $-\text{N}-$;

环 A 选自 3-10 元环烷基和 3-10 元杂环基;

R^1 选自 $-(\text{L})_m-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-(\text{L})_m-\text{CONR}^a\text{R}^b$ 、 $-(\text{L})_m-\text{CONHSO}_2\text{R}^a$ 、 $-(\text{L})_m-\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 $-(\text{L})_m-\text{SO}_2\text{NHCOR}^a$ 、 $-(\text{L})_m-\text{OR}^a$ 、 $-(\text{L})_m-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-(\text{L})_m-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-(\text{L})_m-\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-(\text{L})_m-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-(\text{L})_m-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-(\text{L})_m-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-(\text{L})_m-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-(\text{L})_m-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$, 任选被 1-4 个 Q1 取代的 $-(\text{L})_m-\text{C}_{1-4}$ 烷基和 $-(\text{L})_m-\text{C}_{1-4}$ 烷氧基;

L 选自 C_{1-3} 亚烷基和卤代 C_{1-3} 亚烷基;

R^2 选自任选被 1-4 个 $Q2$ 取代的 3-6 元杂环基、3-6 元环烷基、5-10 元杂芳基、6-10 元芳基、5-8 元螺环基、5-8 元螺杂环基和 $N(C_{1-4} \text{ 烷基}) (C_{3-6} \text{ 环烷基})$;

每一 R^3 分别独立地选自氢, 卤素, 硝基, 氰基, 氨基, 羟基, 羧基, 任选被 1-4 个 $Q3$ 取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基氨基、二(C_{1-4} 烷基)氨基、卤代 C_{1-4} 烷基、羟基 C_{1-4} 烷基、氨基 C_{1-4} 烷基和卤代 C_{1-4} 烷氧基;

每一 R^4 分别独立地选自氢和任选被 1-4 个 $Q4$ 取代的如下基团: C_{1-4} 烷基、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-S(O)_2R^a$ 和 $-S(O)_2NR^aR^b$;

每一 R^a 、 R^b 分别独立地选自氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基氨基、二(C_{1-4} 烷基)氨基、卤代 C_{1-4} 烷基、羟基 C_{1-4} 烷基、氨基 C_{1-4} 烷基和卤代 C_{1-4} 烷氧基;

每一 $Q1$ 、 $Q2$ 、 $Q3$ 、 $Q4$ 分别独立地选自羟基、氨基、卤素、硝基、氰基、羧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基氨基、二(C_{1-4} 烷基)氨基、卤代 C_{1-4} 烷基、羟基 C_{1-4} 烷基、氨基 C_{1-4} 烷基和卤代 C_{1-4} 烷氧基;

m 、 n 分别独立地为 0-4 的整数。

5、如权利要求 4 所述的化合物、其药学上可接受的盐、酯或其立体异构体,

其中,

X 、 Y 、 Z 分别独立地选自 $-CR^4$ -和 $-N$ -;

环 A 选自 4-8 元环烷基和 4-8 元杂环基;

R^1 选自 $-(L)_m-C(O)OR^a$ 、 $-(L)_m-CONR^aR^b$ 、 $-(L)_m-SO_2R^a$ 、 $-(L)_m-OR^a$ 、 $-(L)_m-NR^aR^b$ 、 $-(L)_m-C(O)R^a$ 、 $-(L)_m-OC(O)R^a$ 、 $-(L)_m-NR^aC(O)R^b$ 、 $-(L)_m-S(O)_2NR^aR^b$ 、 $-(L)_m-NR^aS(O)_2R^b$, 任选被 1-3 个 $Q1$ 取代的 $-(L)_m-C_{1-4}$ 烷基和 $-(L)_m-C_{1-4}$ 烷氧基;

L 为 C_{1-3} 亚烷基;

R^2 选自任选被 1-4 个 $Q2$ 取代的 3-6 元杂环基、5-8 元螺杂环基、5-8 元杂芳基和 $N(C_{1-4} \text{ 烷基}) (C_{3-6} \text{ 环烷基})$;

每一 R^3 分别独立地选自氢、卤素、硝基、氰基、氨基、羟基和羧基;

每一 R^4 分别独立地选自氢和 C_{1-4} 烷基;

每一 R^a 、 R^b 分别独立地选自氢和 C_{1-4} 烷基;

每一 $Q1$ 、 $Q2$ 分别独立地选自羟基、氨基、卤素、硝基、氰基、羧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基氨基、二(C_{1-4} 烷基)氨基、卤代 C_{1-4} 烷基、羟基 C_{1-4} 烷基、氨基 C_{1-4} 烷基和卤代 C_{1-4} 烷氧基;

m 、 n 分别独立地为 0-3 的整数。

6、如权利要求5所述的化合物、其药学上可接受的盐、酯或其立体异构体，

其中，

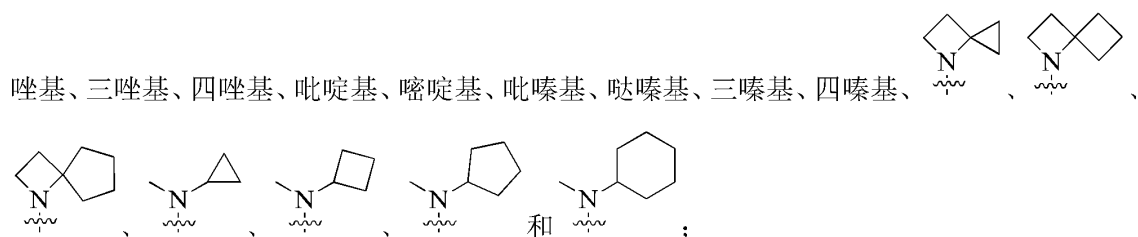
X、Y、Z 分别独立地为-N-；

环 A 为 4-7 元环烷基；

R^1 选自 $-(L)_m-C(O)OR^a$ 、 $-(L)_m-CONR^aR^b$ 、 $-(L)_m-SO_2R^a$ 、 $-(L)_m-OR^a$ 、 $-(L)_m-NR^aR^b$ 、 $-(L)_m-C(O)R^a$ ，
任选被 1-3 个 $Q1$ 取代的 $-(L)_m-C_{1-4}$ 烷基和 $-(L)_m-C_{1-4}$ 烷氧基；

L 为亚甲基；

R^2 选自任选被 1-3 个 $Q2$ 取代的氧杂环丁基、氮杂环丁基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、吡咯烷基、咪唑烷基、噁唑烷基、噻唑烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、呋喃基、吡喃基、吡咯基、噻吩基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、咪唑基、吡唑基、恶唑基、异恶唑基、噁二



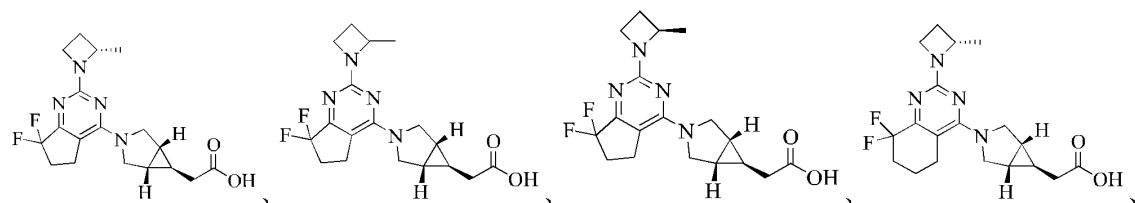
每一 R^3 分别独立地选自氢、卤素、硝基、氰基、氨基、羟基和羧基；

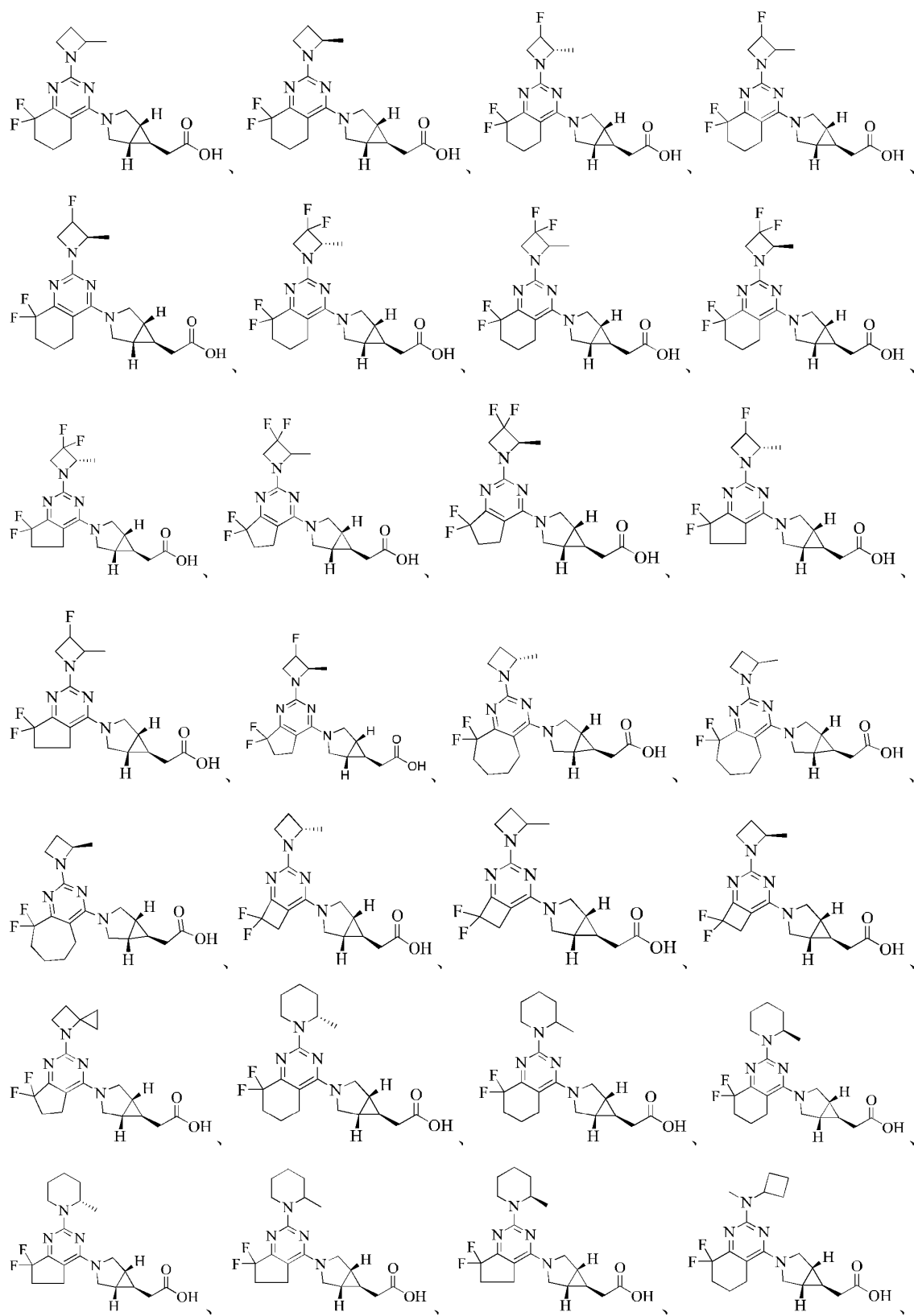
每一 R^a 、 R^b 分别独立地选自氢、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基；

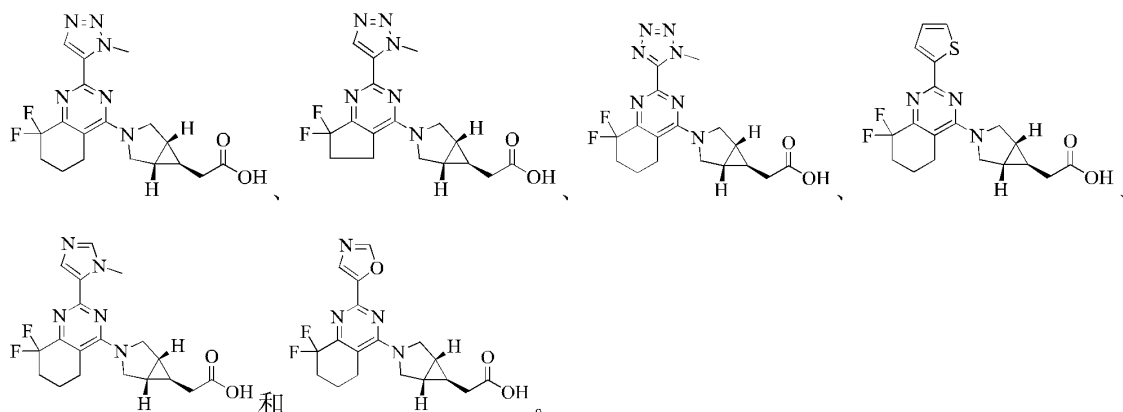
每一 $Q1$ 、 $Q2$ 分别独立地选自羟基、氨基、氟、氯、溴、碘、硝基、氰基、羧基、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、甲基氨基、二甲氨基、三氟甲基和三氟甲氧基；

m、n 分别独立地为 0、1、2 或 3。

7、如权利要求1所述的化合物、其药学上可接受的盐、酯或其立体异构体，所述化合物选自：







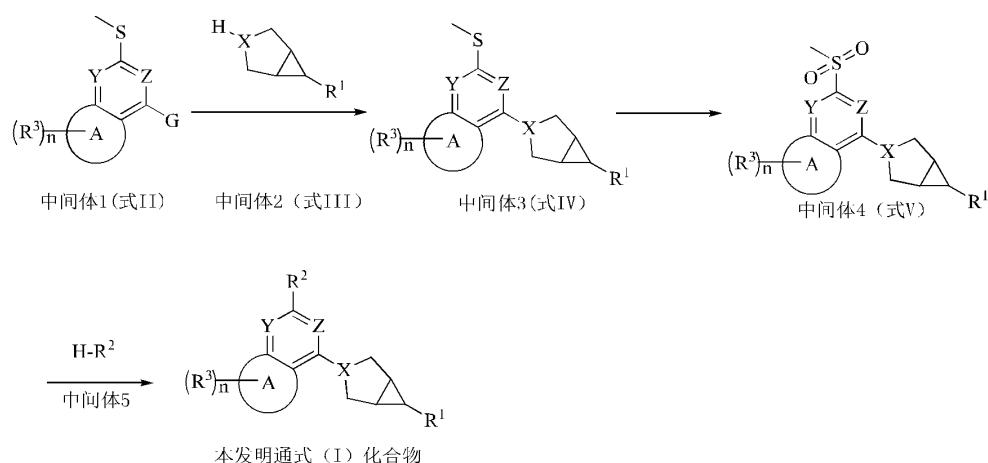
8、一种药物制剂，其含有权利要求1-7中任一项所述的化合物、其药学上可接受的盐、酯或其立体异构体，及一种或多种药用载体和/或稀释剂；所述药物制剂为临床上或药学上可接受的任一剂型。

9、一种药物组合物，其含有权利要求1-7中任一项所述的化合物、其药学上可接受的盐、酯或其立体异构体，及一种或多种第二治疗活性剂；任选地，所述药物组合物还包含一种或多种药用载体和/或稀释剂。

10、权利要求1-7任一项所述的化合物、其药学上可接受的盐、酯或其立体异构体、或权利要求8所述的药物制剂、或权利要求9所述的药物组合物在制备用于治疗 and/或预防KHK介导的疾病及相关疾病的药物中的用途。

11、如权利要求10所述的用途，其中，所述KHK介导的疾病及相关疾病选自内分泌失调病、泌尿类疾病、代谢类疾病、非酒精性脂肪肝炎、肝硬化、脂肪肝、肝炎、肝脏衰竭、遗传性果糖不耐受症、非酒精性脂肪肝病、肝胆类疾病、纤维化疾病、心脑血管类疾病、免疫炎症类疾病、中枢神经类疾病、胃肠道类疾病和过度增殖性疾病诸如癌症。

12、权利要求1-7任一项所示的化合物、其药学上可接受的盐、酯或其立体异构体的制备方法，其包括以下步骤：



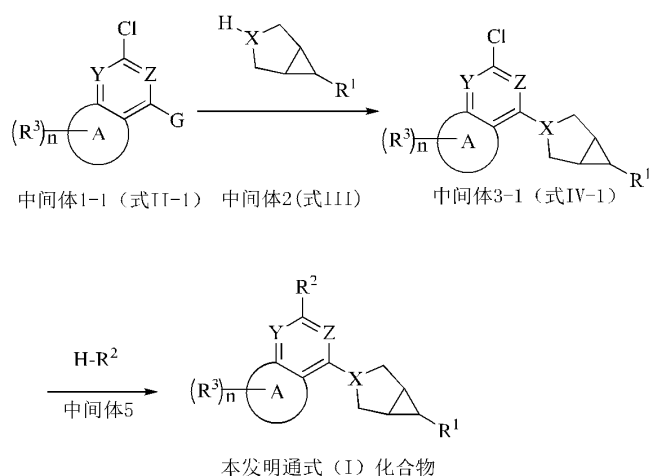
将式(II)所示的化合物与式(III)所示的化合物反应，得到式(IV)所示的化合物；

式(IV)所示的化合物中的硫基通过官能团转化反应，得到式(V)所示的化合物；

式(V)所示的化合物反应得到式(I)所示的化合物；

其中，G为卤素； R^1 、 R^2 、 R^3 、X、Y、Z、n及环A如权利要求1-7任一项所定义。

13、权利要求1-7任一项所示的化合物、其药学上可接受的盐、酯或其立体异构体的制备方法，其包括以下步骤：

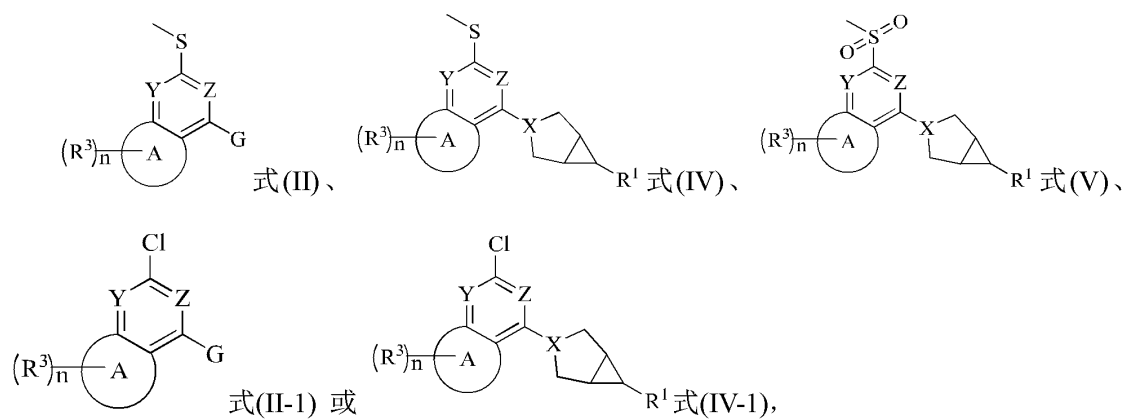


将式(II-1)所示的化合物与式(III)所示的化合物反应，得到式(IV-1)所示的化合物；

式(IV-1)所示的化合物反应得到式(I)所示的化合物；

其中，G为卤素； R^1 、 R^2 、 R^3 、X、Y、Z、n及环A如权利要求1-7任一项所定义。

14、制备通式(I)所示化合物的中间体，其具有以下结构：



其中，G为卤素；R¹、R³、X、Y、Z、n及环A如权利要求1-7任一项所定义。