

稠环化合物、包含其的药物组合物及其用途

发明领域

本发明涉及稠环化合物、包含其的药物组合物、及其用于预防或治疗疾病的用途。

发明背景

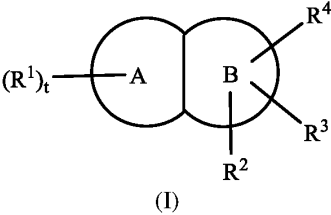
微卫星不稳定性(MSI)是一种由错配修复缺陷(dMMR)引起的基因组损伤。尽管在治疗微卫星高度不稳定(MSI-H)癌症方面已经取得了进展，肿瘤演变和耐药性仍是导致癌症患者治疗失败和死亡的主要原因。例如，在接受 PD-1 和 PD-L1 检查点抑制剂治疗的 dMMR 结直肠癌患者中，约一半的患者经历了原发性耐药。参见例如 Overman MJ 等人，J Clin Oncol. 2018 Mar 10;36(8):773-779。对于目前可用的治疗方法难以治疗的患者，仍然存在新的治疗选择尚未满足的临床需求。

Werner 解旋酶(WRN)被认为是 MSI-H 癌症的合成致死靶点(参见例如 Chan EM 等人，Nature. 2019 Apr;568(7753):551-556)。WRN 是 DNA 解旋酶 RecQ 家族成员之一，在维持基因组稳定性、DNA 修复、复制、转录和端粒维持方面具有重要的作用。在对 WRN 依赖性机制的研究中发现，二核苷酸 TA 重复序列在 MSI 细胞中发生大规模扩增，这些扩增的 TA 重复序列形成二级 DNA 结构，需要 WRN 解旋酶进行解链(参见例如 van Wietmarschen N 等人，Nature. 2020 Oct;586(7828):292-298)。在没有 WRN 的情况下(或在 WRN 解旋酶抑制的情况下)，MSI 细胞中扩增的 TA 重复序列受到核酸酶切割最终导致染色体断裂。因此，抑制 WRN 解旋酶是治疗以微卫星高度不稳定(MSI-H)或错配修复缺陷(dMMR)为特征的癌症，包括结直肠癌、胃癌或子宫内膜癌一种有效的策略。

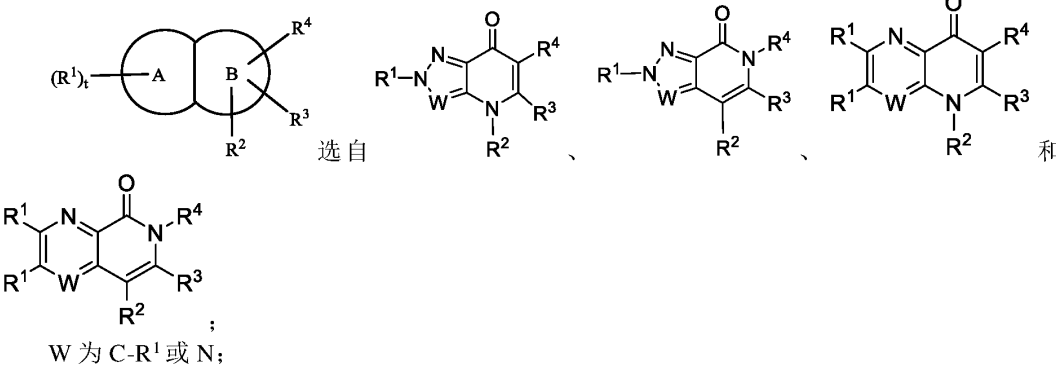
发明概述

本申请提供用作 WRN 抑制剂的化合物，其可用于预防或治疗以微卫星高度不稳定(MSI-H)或错配修复缺陷(dMMR)为特征的癌症。此外，本发明的化合物还具有好的物理化学性质(例如溶解度、物理和/或化学稳定性)、好的药物代谢动力学性质(例如改善的生物利用度、好的代谢稳定性、合适的半衰期和作用持续时间)、好的安全性(较低的毒性(例如降低的心脏毒性)和/或较少的副作用)、较不易产生耐药性等优异的性质。

本发明的一个方面提供化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、阻转异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、代谢物、同位素标记的化合物或前药，其中所述化合物具有式(I)的结构：

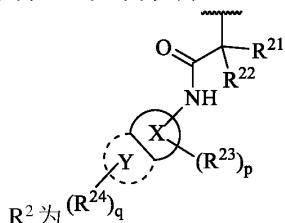


其中：



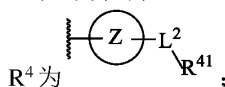
R^1 在每次出现时各自独立地选自 H、卤素、-OH、-NH₂、-CN、-NO₂、-SF₅、C₁₋₆ 烷基、氘代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、3-10 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基、5-14 元杂芳基、C₆₋₁₂ 芳烷基、-C(=O)R^a、-OC(=O)R^a、-C(=O)OR^a、-OR^a、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^aR^b、-NR^aR^b、-C(=O)NR^aR^b、-NR^a-C(=O)R^b、-NR^a-C(=O)OR^b、-NR^a-S(=O)₂-R^b、-NR^a-C(=O)-NR^aR^b、-P(=O)R^aR^b、-C₁₋₆ 亚烷基-R^a、-C₁₋₆ 亚烷基-OR^a、-C₁₋₆ 亚烷基-NR^aR^b、-O-C₁₋₆ 亚烷基-NR^aR^b、(-C₃₋₆ 亚环烷基)-CN 和 (-C₃₋₆ 亚环烷基)-C₁₋₆ 卤代烷基；

或者，处于邻位的两个 R^1 连同其所连接的基团任选地共同构成 C₃₋₆ 烃环、3-10 元杂环、C₆₋₁₀ 芳环或 5-14 元杂芳环；



R^3 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 和 R^{24} 在每次出现时各自独立地选自 H、卤素、-OH、-NH₂、-CN、-NO₂、-SF₅、C₁₋₆ 烷基、氘代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、3-10 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基、5-14 元杂芳基、C₆₋₁₂ 芳烷基、-C(=O)R^a、-OC(=O)R^a、-C(=O)OR^a、-OR^a、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^aR^b、-S(=O)(=NR^a)R^b、-NR^aR^b、-C(=O)NR^aR^b、-NR^a-C(=O)R^b、-NR^a-C(=O)OR^b、-NR^a-S(=O)₂-R^b、-NR^a-C(=O)-NR^aR^b、-P(=O)R^aR^b、-C₁₋₆ 亚烷基-R^a、-C₁₋₆ 亚烷基-OR^a、-C₁₋₆ 亚烷基-NR^aR^b、-O-C₁₋₆ 亚烷基-NR^aR^b、(-C₃₋₆ 亚环烷基)-CN 和 (-C₃₋₆ 亚环烷基)-C₁₋₆ 卤代烷基；

或者， R^3 与 R^{21} 或 R^{22} 连同其所连接的基团任选地共同构成 C₃₋₆ 烃环、3-10 元杂环、C₆₋₁₀ 芳环或 5-14 元杂芳环；



R^{41} 选自 C₃₋₆ 烃环、3-10 元杂环、C₆₋₁₀ 芳环和 5-14 元杂芳环；

环 X 和环 Z 各自独立地选自 C₃₋₆ 烃环、3-10 元杂环、C₆₋₁₀ 芳环和 5-14 元杂芳环；

环 Y 不存在或者选自 C₃₋₆ 烃环、3-10 元杂环、C₆₋₁₀ 芳环和 5-14 元杂芳环；当环 Y 不存在时， R^{24} 也不存在；

L^2 选自 -O-、-C(=O)-、-NRC(=O)-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、C₁₋₆ 亚烷基和 -O-(C₁₋₆ 亚烷基)-；

R、R^a 和 R^b 在每次出现时各自独立地选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基、5-14 元杂芳基和 C₆₋₁₂ 芳烷基；

上述亚烷基、烷基、烯基、炔基、亚环烷基、环烷基、烃环、杂环基、杂环、芳基、芳环、杂芳基、杂芳环和芳烷基在每次出现时各自任选地被一个或多个独立地选自下列的取代基取代：氘原子、卤素、-OH、=O、-NH₂、-CN、-NO₂、=CH₂、C₁₋₆ 烷基、氘代 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、3-10 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基、5-14 元杂芳基、C₆₋₁₂ 芳烷基、-C(=O)R^c、-OC(=O)R^c、-C(=O)OR^c、-OR^c、-SR^c、-S(=O)R^c、-S(=O)₂R^c、-S(=O)₂NR^cR^d、-NR^cR^d、-C(=O)NR^cR^d、-NR^c-C(=O)R^d、-NR^c-C(=O)OR^d、-NR^c-S(=O)₂-R^d、-NR^c-C(=O)-NR^cR^d、-C₁₋₆ 亚烷基-OR^c、-C₁₋₆ 亚烷基-NR^cR^d 和 -O-C₁₋₆ 亚烷基-NR^cR^d，当亚环烷基、环烷基、烃环、杂环基、杂环、芳基、芳环、杂芳基和杂芳环的同一环原子或者相邻环原子被两个取代基取代时，所述两个取代基连同其所连接的基团任选地共同构成 C₃₋₆ 烃环、3-10 元杂环、C₆₋₁₀ 芳环或 5-14 元杂芳环；所述亚烷基、烷基、烯基、=CH₂、炔基、环烷基、烃环、杂环基、杂环、芳基、芳环、杂芳基、杂芳环和芳烷基各自进一步任选地被一个或多个独立地选自下列的取代基取代：卤素、-OH、=O、-C(=O)O-叔丁基、-NH₂、-CN、-NO₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₃₋₆ 环烷基、3-10 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基、5-14 元杂芳基、C₆₋₁₂ 芳烷基、-C₁₋₆ 亚烷基-C₃₋₆ 环烷基、-O-C₁₋₆ 烷基和 -C₁₋₆ 亚烷基-O-C₁₋₆ 烷基；

R^c 和 R^d 在每次出现时各自独立地选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基、5-14 元杂芳基和 C₆₋₁₂ 芳烷基，所述烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基和芳烷基进一步任选地被一个或多个独立地选自下列的取代基取代：卤素、-OH、=O、-C(=O)O-叔丁基、-NH₂、-CN、-NO₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₃₋₆ 环烷基、3-10 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基、5-14 元杂芳基、C₆₋₁₂ 芳烷基和 -C₁₋₆ 亚烷基-O-C₁₋₆ 烷基；并且

p、q 和 t 各自独立地为选自 1、2 或 3 的整数。

本发明的另一方面提供药物组合物，其包含预防或治疗有效量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、代谢物、同位素标记的化合物或前药以及一种或多种药学上可接受的载体。

本发明的另一方面提供本发明的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、代谢物、同位素标记的化合物或前药或者本发明的药物组合物在制备用作 WRN 抑制剂的药物中的用途。

本发明的另一方面提供本发明的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、代谢物、同位素标记的化合物或前药或者本发明的药物组合物，其用作 WRN 抑制剂。

本发明的另一方面提供预防或治疗癌症(优选以微卫星高度不稳定(MSI-H)或错配修复缺陷(dMMR)为特征的癌症)的方法，所述方法包括向需要其的个体给药有效量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、代谢物、同位素标记的化合物或前药或者本发明的药物组合物。

发明详述

定义

除非在下文中另有定义，本文中所用的所有技术术语和科学术语的含义意图与本领域技术人员通常所理解的相同。提及本文中使用的技术意图指在本领域中通常所理解的技术，包括那些对本领域技术人员显而易见的技术的变化或等效技术的替换。虽然相信以下术语对于本领域技术人员很好理解，但仍然阐述以下定义以更好地解释本发明。

术语“包括”、“包含”、“具有”、“含有”或“涉及”及其在本文中的其它变体形式为包含性的(inclusive)或开放式的，且不排除其它未列举的元素或方法步骤。

如本文中所使用，术语“亚烷基”表示饱和二价烃基，优选表示具有 1、2、3、4、5 或 6 个碳原子的饱和二价烃基，例如亚甲基、亚乙基、亚丙基或亚丁基。

如本文中所使用，术语“烷基”定义为直链或支链饱和脂肪族烃。在一些实施方案中，烷基具有 1 至 12 个，例如 1 至 6 个碳原子。例如，如本文中所使用，术语“C₁₋₆ 烷基”指 1 至 6 个碳原子的线性或支化的基团(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)，其任选地被 1 或多个(诸如 1 至 3 个)适合的取代基如卤素取代(此时该基团被称作“卤代烷基”) (例如 CF₃、C₂F₅、CHF₂、CH₂F、CH₂CF₃、CH₂Cl 或 -CH₂CH₂CF₃ 等)。术语“C₁₋₄ 烷基”指 1 至 4 个碳原子的线性或支化的脂肪族烃链(即甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基)。

如本文中所使用，术语“烯基”意指线性的或支化的单价烃基，其包含一个或多个双键，且具有 2-6 个碳原子(“C₂₋₆ 烯基”)。所述烯基为例如 -CH=CH₂、-CH₂CH=CH₂、-C(CH₃)=CH₂、-CH₂-CH=CH-CH₃、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、5-己烯基、2-甲基-2-丙烯基和 4-甲基-3-戊烯基。当本发明的化合物含有烯基时，所述化合物可以纯 E (异侧(entgegen)) 形式、纯 Z (同侧(zusammen)) 形式或其任意混合物形式存在。术语“亚烯基”为相应的二价基团，包括例如“C₂₋₆ 亚烯基”、“C₂₋₄ 亚烯基”等，其具体实例包括但不限于：-CH=CH-、-CH₂CH=CH-、-C(CH₃)=CH-、亚丁烯基、亚戊烯基、亚己烯基等。

如本文中所使用，术语“炔基”表示包含一个或多个三键的单价烃基，其优选具有 2、3、4、5 或 6 个碳原子，例如乙炔基、2-丙炔基、2-丁炔基、1,3-丁二炔基等。所述炔基任选地被一个或多个(诸如 1 至 3 个)相同或不同的取代基取代。术语“亚炔基”为相应的二价基团，包括例如“C₂₋₈ 亚炔基”、“C₂₋₆ 亚炔基”、“C₂₋₄ 亚炔基”等。其实例包括但不限于

等，所述亚炔基任选地被一个或多个(诸如 1 至 3 个)相同或不同的取代基取代。

如本文中所使用，术语“并环”或“稠环”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环系。

如本文中所使用，术语“螺环”指由两个或两个以上环状结构彼此共用一个环原子所形成的环

系。

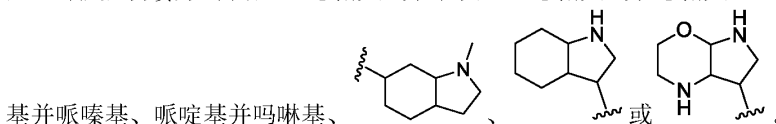
如本文中所使用，术语“桥环”指由两个或两个以上环状结构彼此共用两个不直接相连的原子所形成的环系。

如本文中所使用，术语“亚环烷基”、“环烷基”和“环环”是指具有例如 3-10 个(适合地具有 3-8 个，更适合地具有 3-6 个)环碳原子的饱和(即，“亚环烷基”和“环烷基”)或部分不饱和的(即在环内具有一个或多个双键和/或三键)单环或多环烃环(包括螺环、并环(稠环)或桥环系统)，其包括但不限于(亚)环丙基(环)、(亚)环丁基(环)、(亚)环戊基(环)、(亚)环己基(环)、(亚)环庚基(环)、(亚)环辛基(环)、(亚)环壬基(环)、(亚)环癸基(环)等。

如本文中所使用，术语“环烷基”指饱和单环或多环(诸如双环)烃环(例如单环，诸如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基，或双环，包括螺环、稠合或桥连系统(诸如双环[1.1.1]戊基、双环[2.2.1]庚基、双环[3.2.1]辛基或双环[5.2.0]壬基、十氢化萘基等)，其任选地被 1 或多个(诸如 1 至 3 个)适合的取代基取代。所述环烷基具有 3 至 15 个碳原子。例如，术语“C₃₋₆环烷基”指 3 至 6 个成环碳原子的饱和单环或多环(诸如双环)烃环(例如环丙基、环丁基、环戊基或环己基)，其任选地被 1 或多个(诸如 1 至 3 个)适合的取代基取代，例如甲基取代的环丙基。

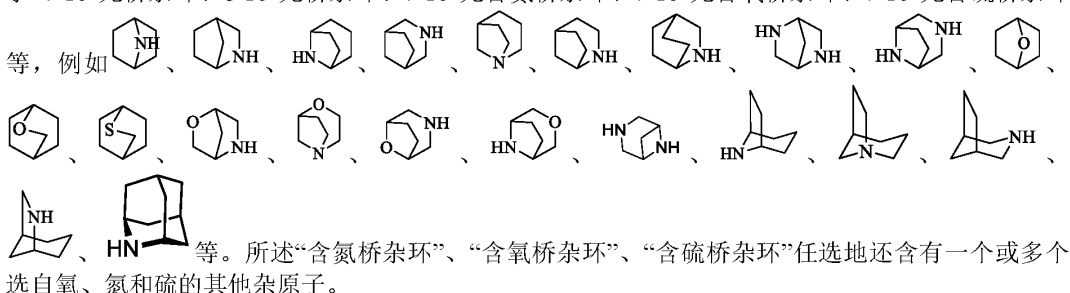
如本文中所使用，术语“杂环基”(或“杂环”)指饱和或部分不饱和的单环或双环基团，其在环中具有 2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 个碳原子和一个或多个(例如一个、两个、三个或四个)选自 O、S、N 和 P 的杂原子，并且所述“杂环基”(或“杂环”)可包含 -C(=O)- 作为环成员。所述杂环基可以通过所述碳原子和/或杂原子(如果存在的话)与分子的其余部分连接。特别地，3-10 元杂环基为在环中具有 3-10 个碳原子及杂原子的基团，例如但不限于环氧乙烷基、氮丙啶基、氮杂环丁烷基(azetidiny)、氧杂环丁烷基(oxetany)、四氢呋喃基、二氧杂环戊烯基(dioxoliny)、吡咯烷基、吡咯烷酮基、咪唑烷基、吡唑烷基、吡啶基、四氢吡喃基、哌啶基、吗啉基、二噻烷基(dithianyl)、硫吗啉基、哌嗪基或三噻烷基(trithianyl)。

如本文中所使用，术语“杂环基”(或“杂环”)涵盖并环结构，所述并环结构与其他基团的连接点可以在并环结构中的任一环上。因此，本发明的杂环基还包括但不限于杂环基并杂环基、杂环基并环烷基、单杂环基并单杂环基、单杂环基并单环烷基、芳基并杂环基、杂芳基并杂环基，例如 3-7 元(单)杂环基并 3-7 元(单)杂环基、3-7 元(单)杂环基并(单)环烷基、3-7 元(单)杂环基并 C₄₋₆(单)环烷基、C₆₋₁₀芳基并 3-7 元杂环基、5-6 元杂芳基并 3-7 元杂环基，其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

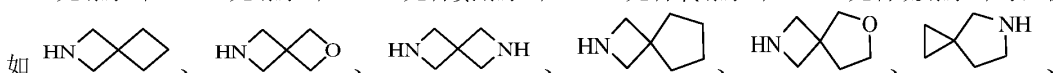


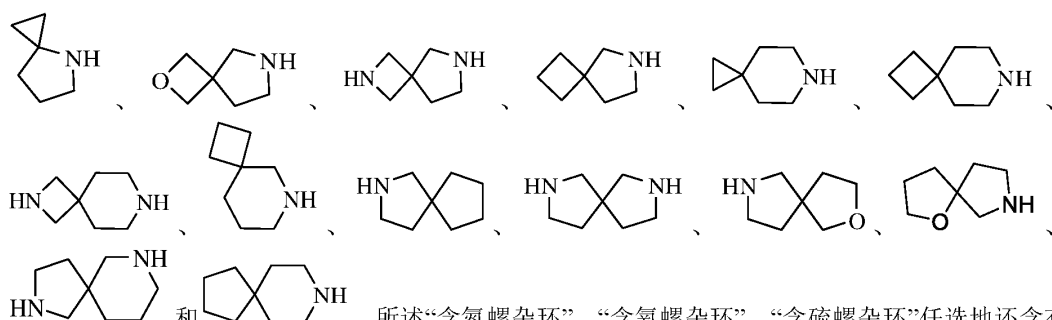
如本文中所使用，术语“杂环基”(或“杂环”)涵盖桥杂环基(桥杂环)和螺杂环基(螺杂环)。

如本文中所使用，术语“桥杂环”是指两个环共用两个不直接相连的环原子形成的含有一个或多个(例如 1 个、2 个、3 个或 4 个)杂原子(例如氧原子、氮原子和/或硫原子)的环状结构，包括但不限于 7-10 元桥杂环、8-10 元桥杂环、7-10 元含氮桥杂环、7-10 元含氧桥杂环、7-10 元含硫桥杂环



如本文中所使用，术语“螺杂环”是指由两个或两个以上环共用一个环原子形成的含有一个或多个(例如 1 个、2 个、3 个或 4 个)杂原子(例如氧原子、氮原子、硫原子)的环状结构，包括但不限于 5-10 元螺杂环、6-10 元螺杂环、6-10 元含氮螺杂环、6-10 元含氧螺杂环、6-10 元含硫螺杂环等，例





HN- 和 -NH。所述“含氮螺杂环”、“含氧螺杂环”、“含硫螺杂环”任选地还含有一个或多个选自氧、氮、硫的其他杂原子。术语“6-10 元含氮螺杂环基”是指含有共计 6-10 个环原子并且其中至少一个环原子为氮原子的螺杂环基。

如本文中所使用,术语“(亚)芳基”和“芳环”指具有共轭 π 电子系统的全碳单环或稠合环多环芳族基团。例如,如本文中所使用,术语“C₆₋₁₀(亚)芳基”和“C₆₋₁₀芳环”意指含有6至10个碳原子的芳族基团,诸如(亚)苯基(苯环)或(亚)萘基(萘环)。(亚)芳基和芳环任选地被1或多个(诸如1至3个)适合的取代基(例如卤素、-OH、-CN、-NO₂、C₁₋₆烷基等)取代。

术语“芳烷基”表示芳基取代的烷基，其中所述芳基和所述烷基如本文中所定义。通常，所述芳基可具有 6-14 个碳原子，并且所述烷基可具有 1-6 个碳原子。示例性芳烷基包括但不限于苄基、苯基乙基、苯基丙基、苯基丁基。

如本文中所使用,术语“(亚)杂芳基”和“杂芳环”指单环、双环或三环芳族环系,其具有 5、6、7、8、9、10、11、12、13 或 14 个环原子,特别是 1 或 2 或 3 或 4 或 5 或 6 或 9 或 10 个碳原子,且其包含至少一个可以相同或不同的杂原子(所述杂原子是例如氧、氮或硫),并且,另外在每一种情况下可为苯并稠合的。特别地,“(亚)杂芳基”或“杂芳环”选自(亚)噻吩基(环)、(亚)呋喃基(环)、(亚)吡咯基(环)、(亚)噁唑基(环)、(亚)噻唑基(环)、(亚)咪唑基(环)、(亚)吡唑基(环)、(亚)异噁唑基(环)、(亚)异噻唑基(环)、(亚)噁二唑基(环)、(亚)三唑基(环)、(亚)噻二唑基(环)等,以及它们的苯并衍生物;或(亚)吡啶基(环)、(亚)哒嗪基(环)、(亚)嘧啶基(环)、(亚)吡嗪基(环)、(亚)三嗪基(环)等,以及它们的苯并衍生物。

如本文中所使用, 术语“卤代”或“卤素”基团定义为包括F、Cl、Br或I。

如本文中所使用, 术语“烷基硫基”意指通过硫原子连接至母体分子部分的如上文所定义的烷基。C₁₋₆ 烷基硫基的代表性实例包括但不限于甲硫基、乙硫基、叔丁硫基及己硫基。

如本文中所使用,术语“含氮杂环”指饱和或部分不饱和的单环或双环基团,其在环中具有 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12 或 13 个碳原子和至少一个氮原子,其还可任选地包含一个或多个(例如一个、两个、三个或四个)选自 N、O、S、S=O 和 S(=O)₂ 的环成员;所述含氮杂环通过任一环成员与分子的其余部分连接。所述含氮杂环优选为饱和含氮单环。特别地,3 至 14 元含氮杂环为在环中具有 3-14 个碳原子及杂原子(其中至少一个为氮原子)的基团,其包括但不限于三元含氮杂环(如氮丙啶基)、四元含氮杂环(如氮杂环丁烷基)、五元含氮杂环(如吡咯基、吡咯烷基(吡咯烷环)、吡咯啉基、吡咯烷酮基、咪唑基、咪唑烷基、咪唑啉基、吡唑基、吡唑啉基)、六元含氮杂环(如哌啶基(哌啶环)、吗啉基、硫吗啉基、哌嗪基)、七元含氮杂环等。

术语“取代”指所指定的原子上的一個或多个(例如一个、两个、三个或四个)氢被从所指出的基团的选择代替,条件是未超过所指定的原子在当前情况下的正常原子价并且所述取代形成稳定的化合物。取代基和/或变量的组合仅仅当这种组合形成稳定的化合物时才是允许的。

如果取代基被描述为“任选地被取代”，则取代基可(1)未被取代或(2)被取代。如果取代基的碳被描述为任选地被取代基列表中的一个或多个取代，则碳上的一个或多个氢(至存在的任何氢的程度)可单独和/或一起被独立地选择的任选的取代基替代。如果取代基的氮被描述为任选地被取代基列表中的一个或多个取代，则氮上的一个或多个氢(至存在的任何氢的程度)可各自被独立地选择的任选的取代基替代。

如果取代基被描述为“独立地选自”一组，则各取代基独立于另一者被选择。因此，各取代基可与另一(其他)取代基相同或不同。

如本文中所使用,术语“一个或多个”意指在合理条件下的1个或超过1个,例如2个、3个、4个、5个或10个。

除非指明, 否则如本文中所使用, 取代基的连接点可来自取代基的任意适宜位置。

当取代基的键显示为穿过环中连接两个原子的键时，则这样的取代基可键连至该可取代的环中的任一成环原子。

本发明还包括所有药学上可接受的同位素标记的化合物，其与本发明的化合物相同，除了一个或多个原子被具有相同原子序数但原子质量或质量数不同于在自然界中占优势的原子质量或质量数的原子替代。适合包含入本发明的化合物中的同位素的实例包括(但不限于)氢的同位素(例如氘(D, ^2H)、氚(T, ^3H))；碳的同位素(例如 ^{11}C 、 ^{13}C 及 ^{14}C)；氯的同位素(例如 ^{36}Cl)；氟的同位素(例如 ^{18}F)；碘的同位素(例如 ^{123}I 及 ^{125}I)；氮的同位素(例如 ^{13}N 及 ^{15}N)；氧的同位素(例如 ^{15}O 、 ^{17}O 及 ^{18}O)；磷的同位素(例如 ^{32}P)；及硫的同位素(例如 ^{35}S)。某些同位素标记的本发明的化合物(例如掺入放射性同位素的那些)可用于药物和/或底物组织分布研究(例如分析)中。放射性同位素氚(即 ^3H)及碳-14(即 ^{14}C)因易于掺入且容易检测而特别可用于该目的。用正电子发射同位素(例如 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 及 ^{13}N)进行取代可在正电子发射断层显像术(PET)研究中用于检验底物受体占据情况。被同位素标记的本发明的化合物可通过与描述于随附路线和/或实施例及制备中的那些类似的方法通过使用适当的被同位素标记的试剂代替之前采用的非标记的试剂来制备。本发明的药学上可接受的溶剂合物包括其中结晶溶剂可被同位素取代的那些，例如， D_2O 、丙酮- d_6 或DMSO- d_6 。

术语“立体异构体”表示由于至少一个不对称中心形成的异构体。在具有一个或多个(例如一个、两个、三个或四个)不对称中心的化合物中，其可产生外消旋混合物、单一对映异构体、非对映异构体混合物和单独的非对映异构体。特定个别分子也可以几何异构体(顺式/反式)存在。类似地，本发明的化合物可以两种或更多种处于快速平衡的结构不同的形式的混合物(通常称作互变异构体)存在。互变异构体的代表性实例包括酮-烯醇互变异构体、苯酚-酮互变异构体、亚硝基-肟互变异构体、亚胺-烯胺互变异构体等。要理解，本申请的范围涵盖所有这样的以任意比例(例如60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%)的异构体或其混合物。

本文中可使用实线(——)、实楔形(——)或虚楔形(-----)描绘本发明的化合物的碳-碳键。使用实线以描绘键连至不对称碳原子的键欲表明，包括该碳原子处的所有可能的立体异构体(例如，特定的对映异构体、外消旋混合物等)。使用实或虚楔形以描绘键连至不对称碳原子的键欲表明，存在所示的立体异构体。当存在于外消旋混合物中时，使用实及虚楔形以定义相对立体化学，而非绝对立体化学。除非另外指明，否则本发明的化合物意欲可以立体异构体(其包括顺式及反式异构体、光学异构体(例如 R 及 S 对映异构体)、非对映异构体、几何异构体、旋转异构体、构象异构体、阻转异构体及其混合物)的形式存在。本发明的化合物可表现一种以上类型的异构现象，且由其混合物(例如外消旋混合物及非对映异构体对)组成。

阻转异构体是指可以分离成旋转受限异构体的化合物。

还应当理解，本发明的某些化合物可以游离形式存在用于治疗，或适当时，以其药学上可接受的衍生物形式存在。在本发明中，药学上可接受的衍生物包括但不限于，药学上可接受的盐、酯、溶剂合物、代谢物或前药，在将它们向需要其的患者给药后，能够直接或间接提供本发明的化合物或其代谢物或残余物。因此，当在本文中提及“本发明的化合物”时，也意在涵盖化合物的上述各种衍生物形式。

本发明的化合物的药学上可接受的盐包括其酸加成盐及碱加成盐。

适合的盐的综述参见 Stahl 及 Wermuth 的“Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use” (Wiley-VCH, 2002)。用于制备本发明的化合物的药学上可接受的盐的方法为本领域技术人员已知的。

如本文中所使用，术语“酯”意指衍生自本申请中各个通式化合物的酯，其包括生理上可水解的酯(可在生理条件下水解以释放游离酸或醇形式的本发明的化合物)。本发明的化合物本身也可以是酯。

本发明的化合物可以溶剂合物(优选水合物)的形式存在，其中本发明的化合物包含作为所述化合物晶格的结构要素的极性溶剂，特别是例如水、甲醇或乙醇。极性溶剂特别是水的量可以化学计量比或非化学计量比存在。

在本发明的范围内还包括本发明的化合物的代谢物，即在给药本发明的化合物时体内形成的物质。这样的产物可由例如被给药的化合物的氧化、还原、水解、酰胺化、脱酰胺化、酯化、脱脂化、酶解等产生。因此，本发明包括本发明的化合物的代谢物，包括通过使本发明的化合物与哺乳动物接触足以产生其代谢产物的时间的方法制得的化合物。

本发明在其范围内进一步包括本发明的化合物的前药，其为自身可具有较小药理学活性或无药

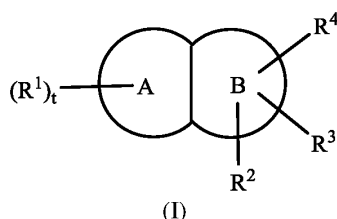
理学活性的本发明的化合物的某些衍生物当被给药至身体中或其上时可通过例如水解裂解转化成具有期望活性的本发明的化合物。通常这样的前药会是所述化合物的官能团衍生物，其易于在体内转化成期望的治疗活性化合物。关于前药的使用的其他信息可参见“Pro-drugs as Novel Delivery Systems”，第14卷，ACS Symposium Series (T. Higuchi及V. Stella)及“Bioreversible Carriers in Drug Design,” Pergamon Press, 1987 (E. B. Roche编辑，American Pharmaceutical Association)。本发明的前药可例如通过用本领域技术人员已知作为“前-部分(pro-moiety) (例如“Design of Prodrugs”，H. Bundgaard (Elsevier, 1985)中所述)”的某些部分替代本发明的化合物中存在的适当官能团来制备。

本发明还涵盖含有保护基的本发明的化合物。在制备本发明的化合物的任何过程中，保护在任何有关分子上的敏感基团或反应基团可能是必需的和/或期望的，由此形成本发明的化合物的化学保护的形式。这可以通过常规的保护基实现，例如，在 Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; 和 T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991 中所述的那些保护基，这些参考文献通过援引加入本文。使用本领域已知的方法，在适当的后续阶段可以移除保护基。

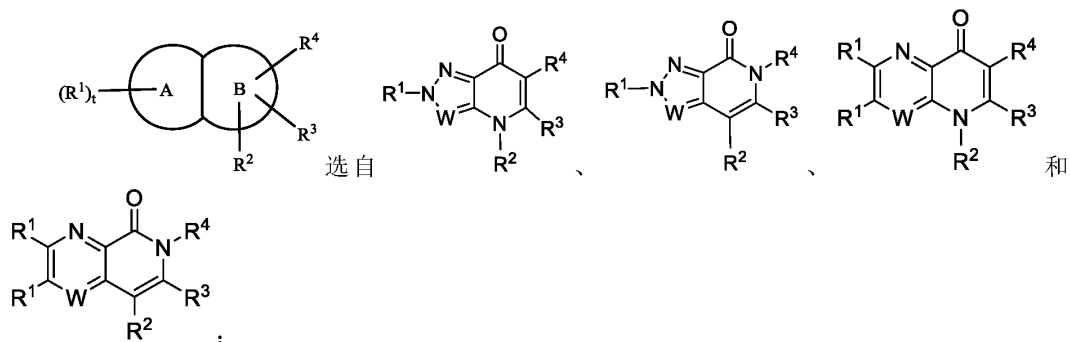
如本文中所使用，术语“约”是指在所述数值的 $\pm 10\%$ 范围内，优选 $\pm 5\%$ 范围内，更优选 $\pm 2\%$ 范围内。

化合物

在一些实施方案中，本公开提供化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、阻转异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、代谢物、同位素标记的化合物或前药，其中所述化合物具有式(I)的结构：



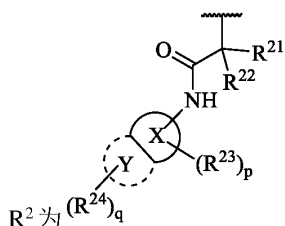
其中：



W 为 C-R¹ 或 N;

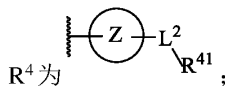
R¹ 在每次出现时各自独立地选自 H、卤素、-OH、-NH₂、-CN、-NO₂、-SF₅、C₁-₆ 烷基、氘代 C₁-₆ 烷基、卤代 C₁-₆ 烷基、C₂-₆ 烯基、C₂-₆ 炔基、C₃-₆ 环烷基、3-10 元杂环基、C₆-10 芳基、5-14 元杂芳基、C₆-12 芳烷基、-C(=O)Rᵃ、-OC(=O)Rᵃ、-C(=O)ORᵃ、-ORᵃ、-SRᵃ、-S(=O)Rᵃ、-S(=O)₂Rᵃ、-S(=O)₂NRᵃRᵇ、-NRᵃRᵇ、-C(=O)NRᵃRᵇ、-NRᵃ-C(=O)Rᵇ、-NRᵃ-C(=O)ORᵇ、-NRᵃ-S(=O)₂-Rᵇ、-NRᵃ-C(=O)-NRᵃRᵇ、-P(=O)RᵃRᵇ、-C₁-₆ 亚烷基-Rᵃ、-C₁-₆ 亚烷基-ORᵃ、-C₁-₆ 亚烷基-NRᵃRᵇ、-O-C₁-₆ 亚烷基-NRᵃRᵇ、(-C₃-₆ 亚环烷基)-CN 和(-C₃-₆ 亚环烷基)-C₁-₆ 卤代烷基；

或者，处于邻位的两个 R¹ 连同其所连接的基团任选地共同构成 C₃-₆ 烃环、3-10 元杂环、C₆-10 芳环或 5-14 元杂芳环；



R^3 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 和 R^{24} 在每次出现时各自独立地选自 H、卤素、-OH、-NH₂、-CN、-NO₂、-SF₅、C₁₋₆ 烷基、氘代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、3-10 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基、5-14 元杂芳基、C₆₋₁₂ 芳烷基、-C(=O)R^a、-OC(=O)R^a、-C(=O)OR^a、-OR^a、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^aR^b、-S(=O)(=NR^a)R^b、-NR^aR^b、-C(=O)NR^aR^b、-NR^a-C(=O)R^b、-NR^a-C(=O)OR^b、-NR^a-S(=O)₂-R^b、-NR^a-C(=O)-NR^aR^b、-P(=O)R^aR^b、-C₁₋₆ 亚烷基-R^a、-C₁₋₆ 亚烷基-OR^a、-C₁₋₆ 亚烷基-NR^aR^b、-O-C₁₋₆ 亚烷基-NR^aR^b、(-C₃₋₆ 亚环烷基)-CN 和 (-C₃₋₆ 亚环烷基)-C₁₋₆ 卤代烷基；

或者， R^3 与 R^{21} 或 R^{22} 连同其所连接的基团任选地共同构成 C₃₋₆ 环、3-10 元杂环、C₆₋₁₀ 芳环或 5-14 元杂芳环；



R^{41} 选自 C₃₋₆ 环、3-10 元杂环、C₆₋₁₀ 芳环和 5-14 元杂芳环；

环 X 和环 Z 各自独立地选自 C₃₋₆ 环、3-10 元杂环、C₆₋₁₀ 芳环和 5-14 元杂芳环；

环 Y 不存在或者选自 C₃₋₆ 环、3-10 元杂环、C₆₋₁₀ 芳环和 5-14 元杂芳环；当环 Y 不存在时， R^{24} 也不存在；

L^2 选自 -O-、-C(=O)-、-NRC(=O)-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、C₁₋₆ 亚烷基和 -O-(C₁₋₆ 亚烷基)-；

R 、 R^a 和 R^b 在每次出现时各自独立地选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基、5-14 元杂芳基和 C₆₋₁₂ 芳烷基；

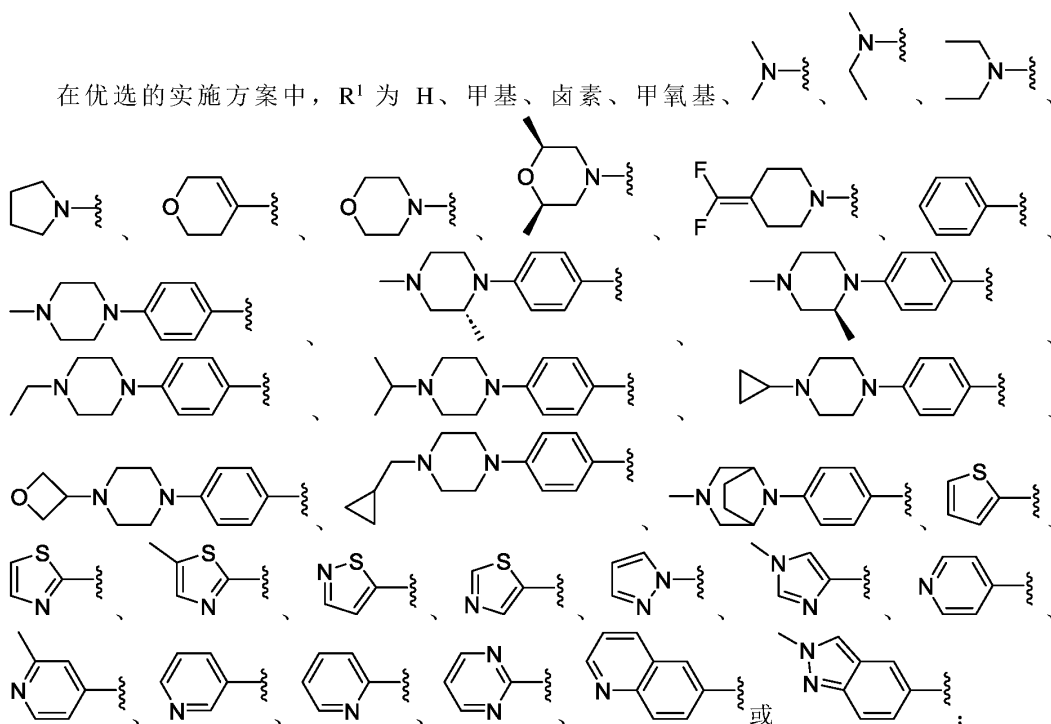
上述亚烷基、烷基、烯基、炔基、亚环烷基、环烷基、环、杂环基、杂环、芳基、芳环、杂芳基、杂芳环和芳烷基在每次出现时各自任选地被一个或多个独立地选自下列的取代基取代：氘原子、卤素、-OH、=O、-NH₂、-CN、-NO₂、=CH₂、C₁₋₆ 烷基、氘代 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、3-10 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基、5-14 元杂芳基、C₆₋₁₂ 芳烷基、-C(=O)R^c、-OC(=O)R^c、-C(=O)OR^c、-OR^c、-SR^c、-S(=O)R^c、-S(=O)₂R^c、-S(=O)₂NR^cR^d、-NR^cR^d、-C(=O)NR^cR^d、-NR^c-C(=O)R^d、-NR^c-C(=O)OR^d、-NR^c-S(=O)₂-R^d、-NR^c-C(=O)-NR^cR^d、-C₁₋₆ 亚烷基-OR^c、-C₁₋₆ 亚烷基-NR^cR^d 和 -O-C₁₋₆ 亚烷基-NR^cR^d，当亚环烷基、环烷基、环、杂环基、杂环、芳基、芳环、杂芳基和杂芳环的同一环原子或者相邻环原子被两个取代基取代时，所述两个取代基连同其所连接的基团任选地共同构成 C₃₋₆ 环、3-10 元杂环、C₆₋₁₀ 芳环或 5-14 元杂芳环；所述亚烷基、烷基、烯基、=CH₂、炔基、环烷基、环、杂环基、杂环、芳基、芳环、杂芳基、杂芳环和芳烷基各自进一步任选地被一个或多个独立地选自下列的取代基取代：卤素、-OH、=O、-C(=O)O-叔丁基、-NH₂、-CN、-NO₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₃₋₆ 环烷基、3-10 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基、5-14 元杂芳基、C₆₋₁₂ 芳烷基、-C₁₋₆ 亚烷基-C₃₋₆ 环烷基、-O-C₁₋₆ 烷基和 -C₁₋₆ 亚烷基-O-C₁₋₆ 烷基；

R^c 和 R^d 在每次出现时各自独立地选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基、5-14 元杂芳基和 C₆₋₁₂ 芳烷基，所述烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基和芳烷基进一步任选地被一个或多个独立地选自下列的取代基取代：卤素、-OH、=O、-C(=O)O-叔丁基、-NH₂、-CN、-NO₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₃₋₆ 环烷基、3-10 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基、5-14 元杂芳基、C₆₋₁₂ 芳烷基和 -C₁₋₆ 亚烷基-O-C₁₋₆ 烷基；并且

p、q 和 t 各自独立地为选自 1、2 或 3 的整数。

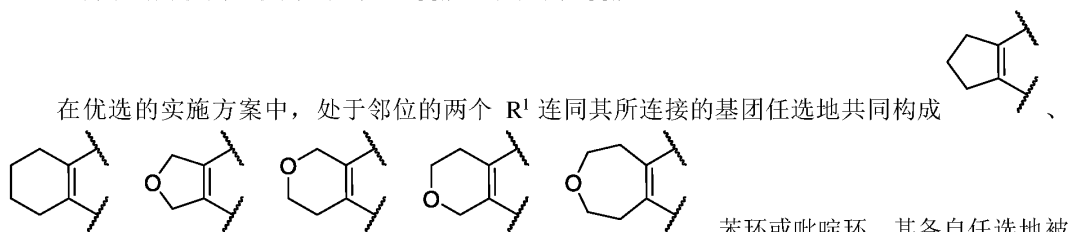
在一些实施方案中， R^1 在每次出现时各自独立地选自 H、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、3-10 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基、5-14 元杂芳基、-OR^a 和 -NR^aR^b，优选地， R^1 在每次出现时各自独立地选自 H、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基和 -OR^a；其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自任选地被一个或多个独立地选自下列的取代基取代：卤素、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、=CH₂、C₃₋₆ 环烷基、3-10 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-14 元杂芳基；所述烷基、烯基、=CH₂、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自进一步任选地被一个或多个独立地选自下列的取代基取代：卤素、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、3-10 元杂环基和 -C₁₋₆ 亚烷基-C₃₋₆ 环烷基。

在优选的实施方案中, R^1 为 H、甲基、卤素、甲氧基、



在一些实施方案中, 处于邻位的两个 R^1 连同其所连接的基团任选地共同构成 C_{3-6} 烃环、3-10 元杂环、 C_{6-10} 芳环或 5-14 元杂芳环, 所述烃环、杂环、芳环和杂芳环各自任选地被一个或多个独立地选自下列的取代基取代: 卤素、 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷基。

在优选的实施方案中, 处于邻位的两个 R^1 连同其所连接的基团任选地共同构成

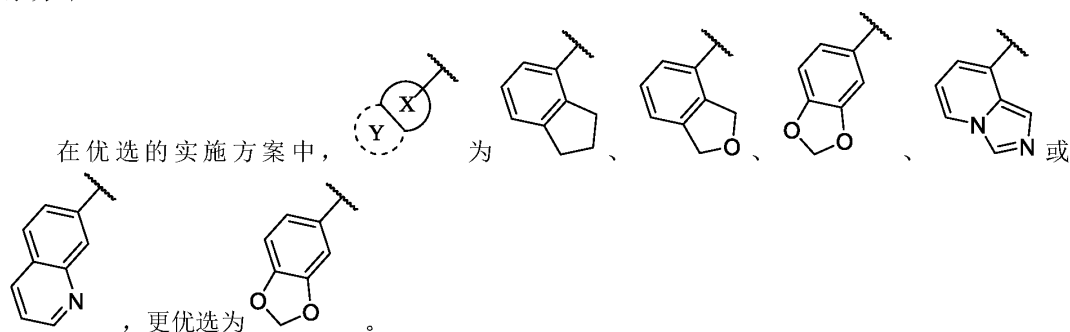


、苯环或吡啶环, 其各自任选地被一个或多个独立地选自下列的取代基取代: 卤素、 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷基。

在一些实施方案中, 环 X 为苯环、5-6 元杂环或 5-6 元杂芳环(优选为噻吩环、噻唑环或吡啶环), 且环 Y 不存在。

在一些实施方案中, 环 X 为苯环或 5-6 元杂芳环, 且环 Y 为 C_{3-6} 烃环、5-6 元杂环或 5-6 元杂芳环。

在优选的实施方案中,

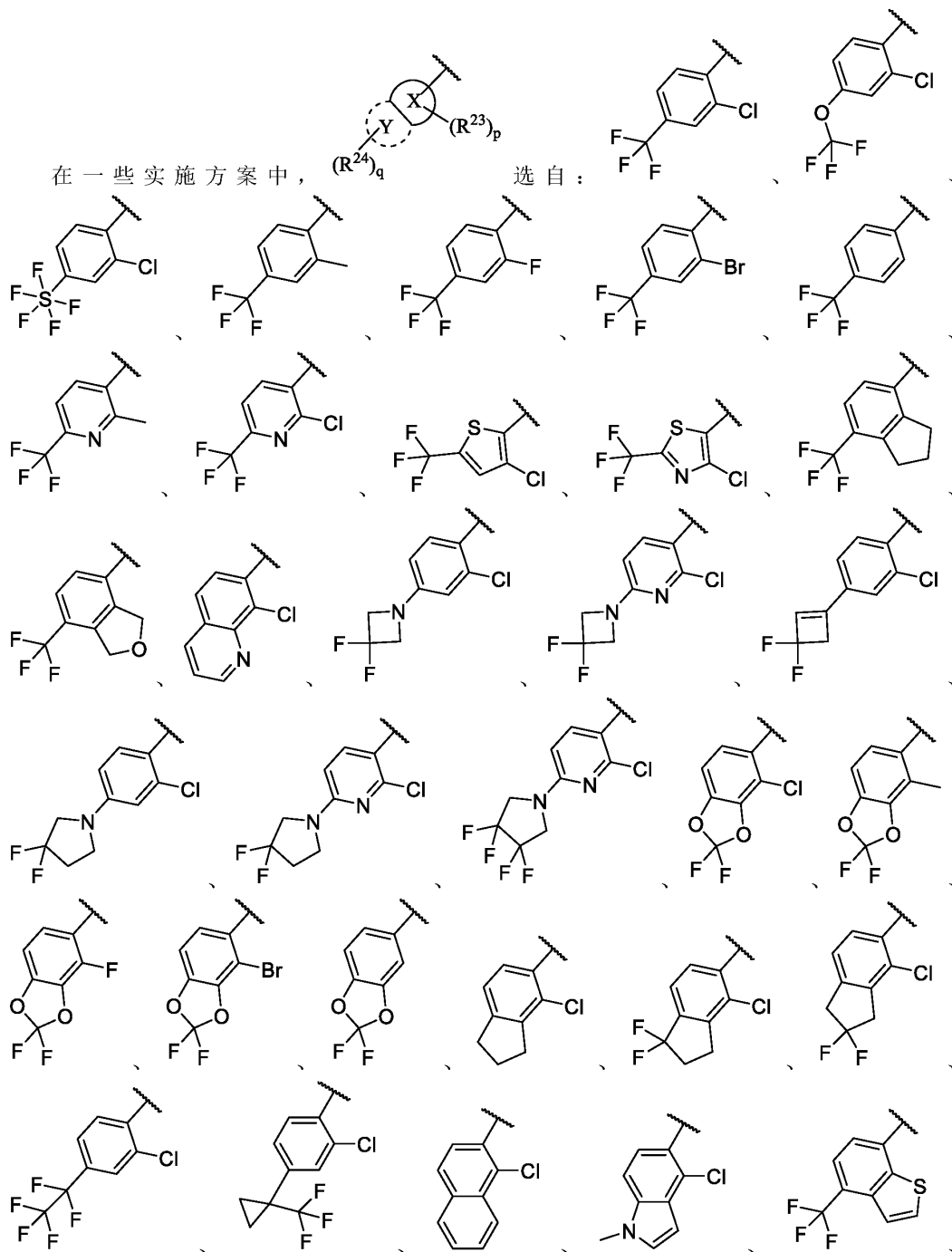


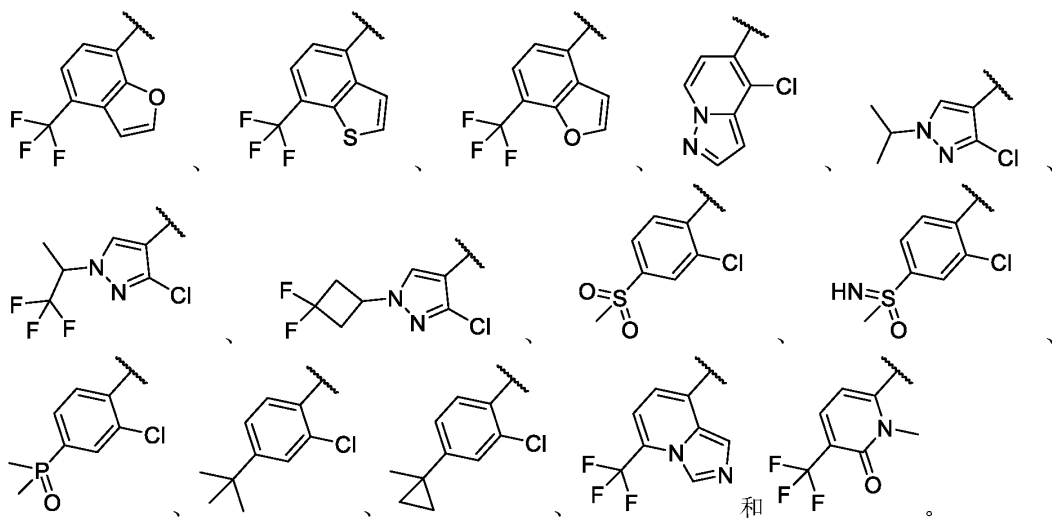
, 更优选为

在一些实施方案中, R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 和 R^{24} 在每次出现时各自独立地选自 H、卤素、 $-SF_5$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-10 元杂环基、 $-O-(C_{1-6}$ 烷基)、 $-S(=O)_2-(C_{1-6}$ 烷基)、 $-S(=O)_2-(C_{3-6}$ 环烷基)、 $-P(=O)(C_{1-6}$ 烷基) $_2$ 、 $-(C_{3-6}$ 亚环烷基)-CN 和 $-(C_{3-6}$ 亚环烷基)- C_{1-6} 烷基, 所述烷基、亚环烷基、环烷基

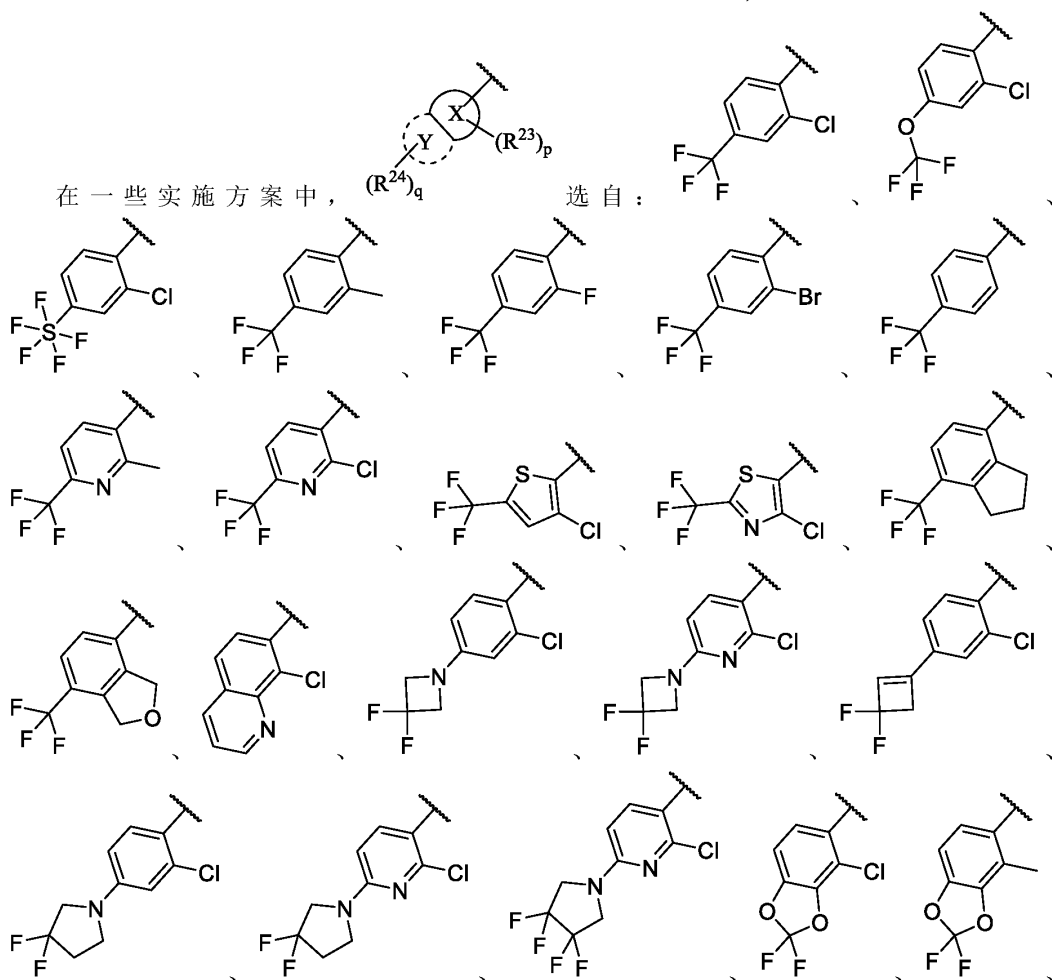
和杂环基各自任选地被一个或多个独立地选自下列的取代基取代：卤素、C₁₋₆烷基和卤代 C₁₋₆烷基。

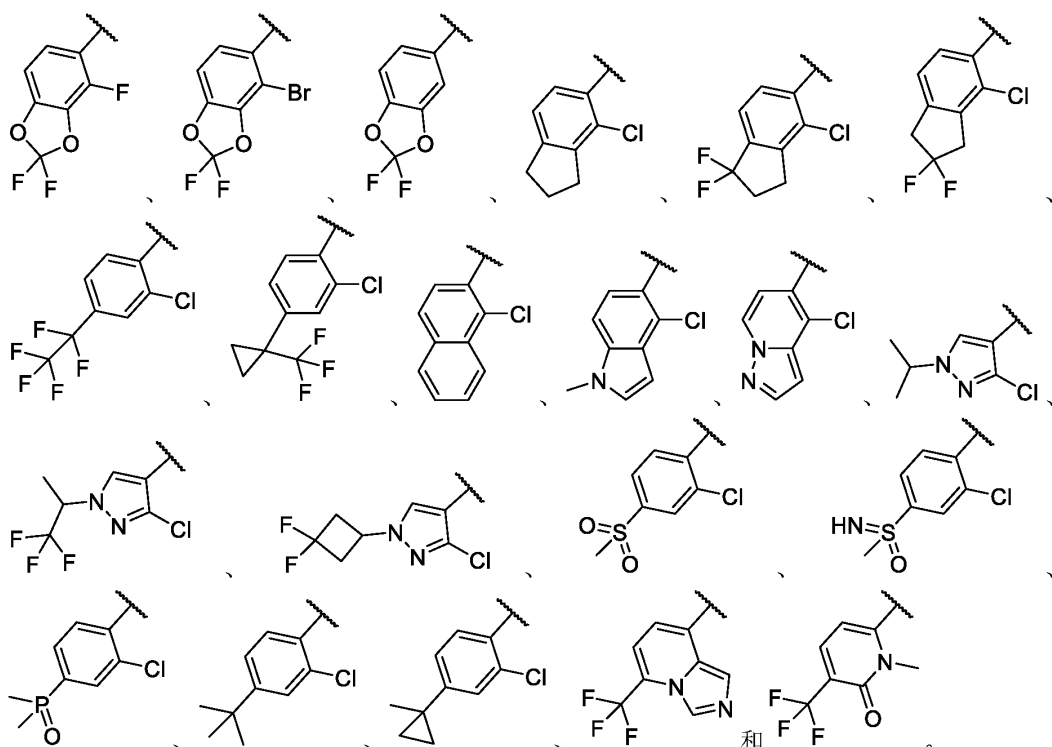
在优选的实施方案中，R²¹、R²²、R²³和 R²⁴在每次出现时各自独立地选自 H、卤素、-SF₅、C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、3-10 元杂环基和-O-(C₁₋₆烷基)，所述烷基、环烷基和杂环基各自任选地被一个或多个独立地选自下列的取代基取代：卤素、C₁₋₆烷基和卤代 C₁₋₆烷基。





在一些实施方案中， $(R^{24})_q$ 选自：





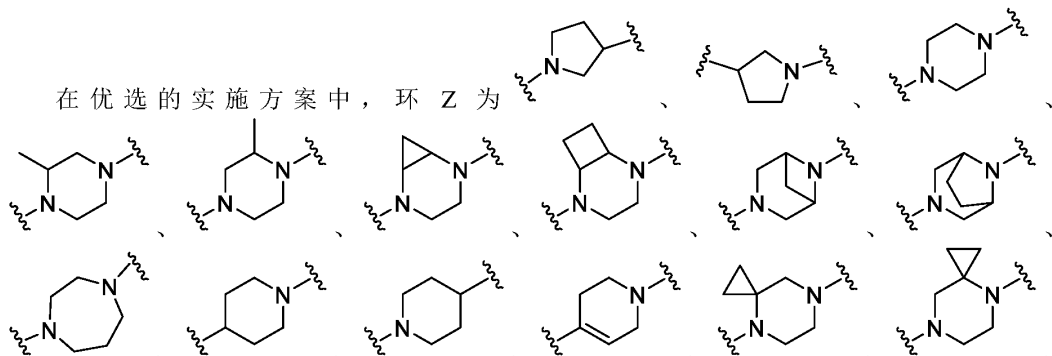
在一些实施方案中, R^3 为 H、 C_{1-6} 烷基、 $-OR^a$ 或 $-SR^a$; 优选地, R^3 为 H、乙基、 $-O-CH_3$ 或 $-S-CH_3$ 。

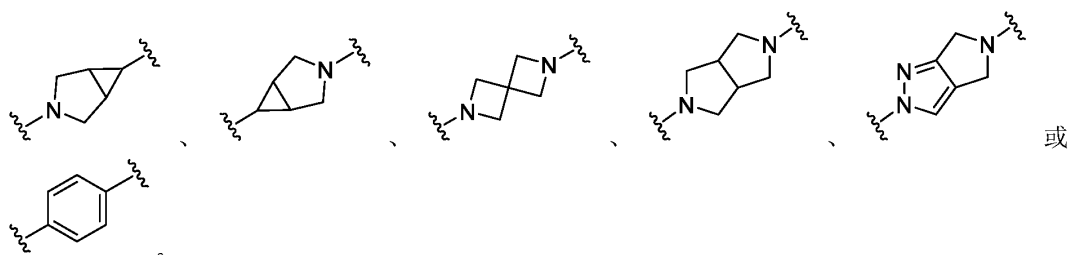
在一些实施方案中, R^3 与 R^{21} 或 R^{22} 连同其所连接的基团任选地共同构成 C_{3-6} 烃环或 3-10 元杂环, 所述烃环和杂环任选地被一个或多个选自氧原子、卤素、 $-OH$ 、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基和 $-O-C_{1-6}$ 烷基的取代基取代, 当所述烃环和杂环的同一环原子或者相邻环原子被两个取代基取代时, 所述两个取代基连同其所连接的基团任选地共同构成 C_{3-6} 烃环或 3-10 元杂环。

在优选的实施方案中, R^3 与 R^{21} 或 R^{22} 连同其所连接的基团任选地共同构成环戊烯环、环己烯环、吡咯烷环、哌啶环或吗啉环, 所述环戊烯环、环己烯环、吡咯烷环、哌啶环和吗啉环任选地被一个或多个选自氧原子、卤素、 $-OH$ 、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基和 $-O-C_{1-6}$ 烷基的取代基取代, 当所述环戊烯环、环己烯环、吡咯烷环、哌啶环和吗啉环的同一环原子被两个取代基取代时, 所述两个取代基连同其所连接的基团任选地共同构成 C_{3-6} 烃环。

在一些实施方案中, 环 Z 为 3-10 元杂环或苯环; 优选为 5-10 元杂环; 更优选为 5-6 元杂环; 并且

所述杂环和苯环在每次出现时各自任选地被一个或多个独立地选自下列的取代基取代: 卤素、 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷基。



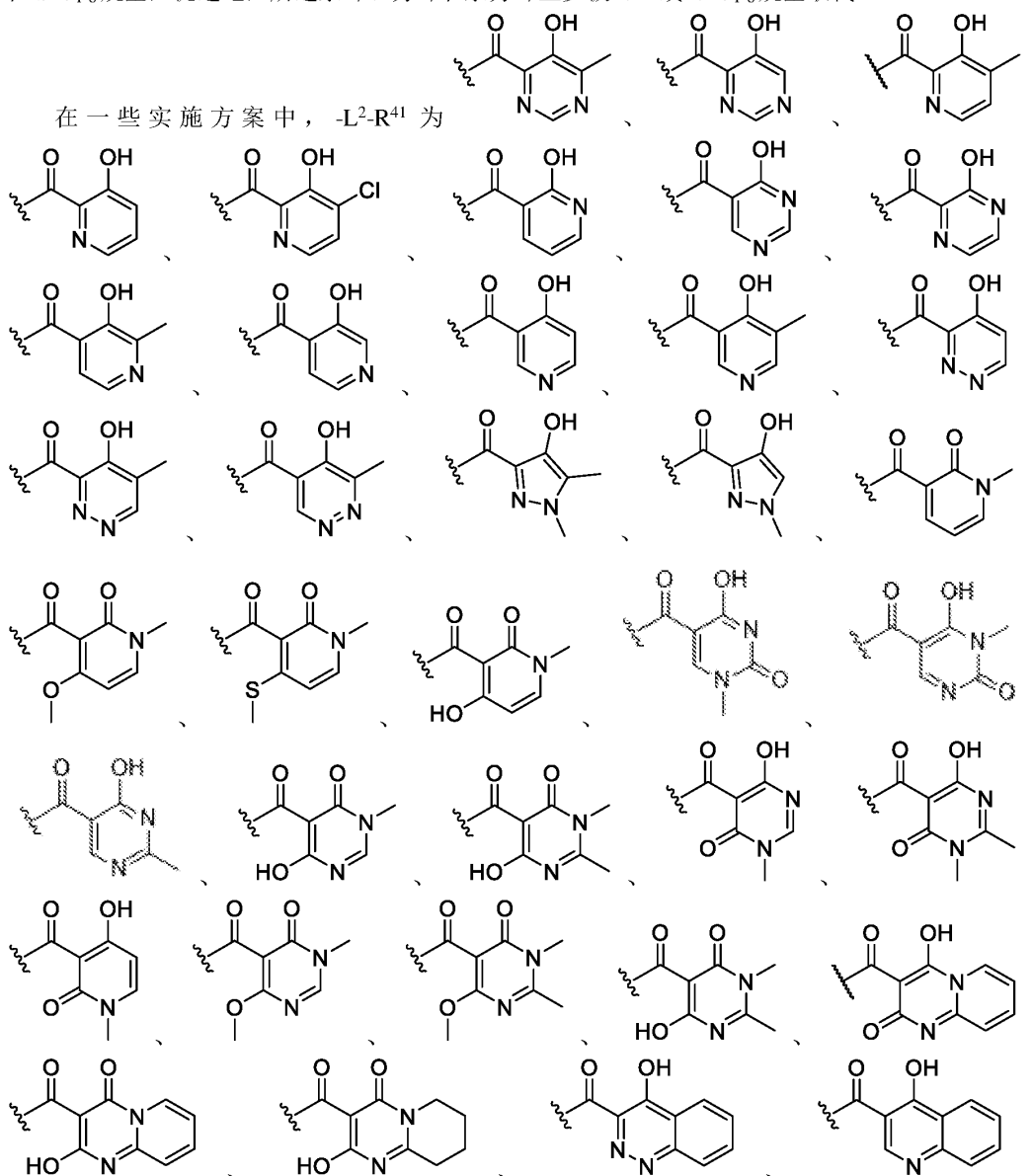


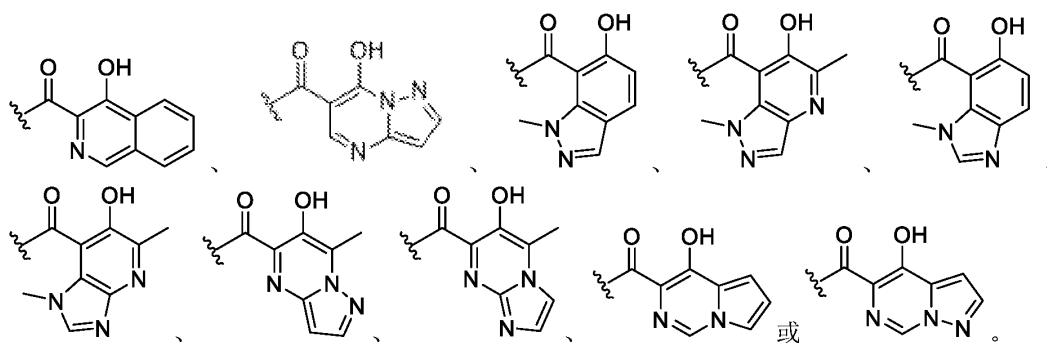
在一些实施方案中， L^2 为-C(=O)-或-NRC(=O)-，其中R为H或 C_{1-6} 烷基；

在优选的实施方案中， L^2 为-C(=O)-。

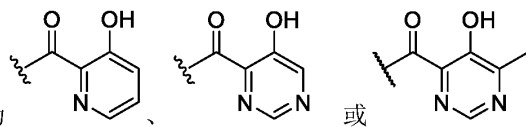
在一些实施方案中， R^{41} 选自 3-10 元杂环、 C_{6-10} 芳环和 5-14 元杂芳环，所述杂环、芳环和杂芳环各自任选地被一个或多个独立地选自下列的取代基取代：卤素、-OH、 C_{1-6} 烷基、-O- C_{1-6} 烷基和-S- C_{1-6} 烷基，优选地，所述杂环、芳环和杂芳环至少被-OH或-O- C_{1-6} 烷基取代。

在一些实施方案中， $-L^2-R^{41}$ 为



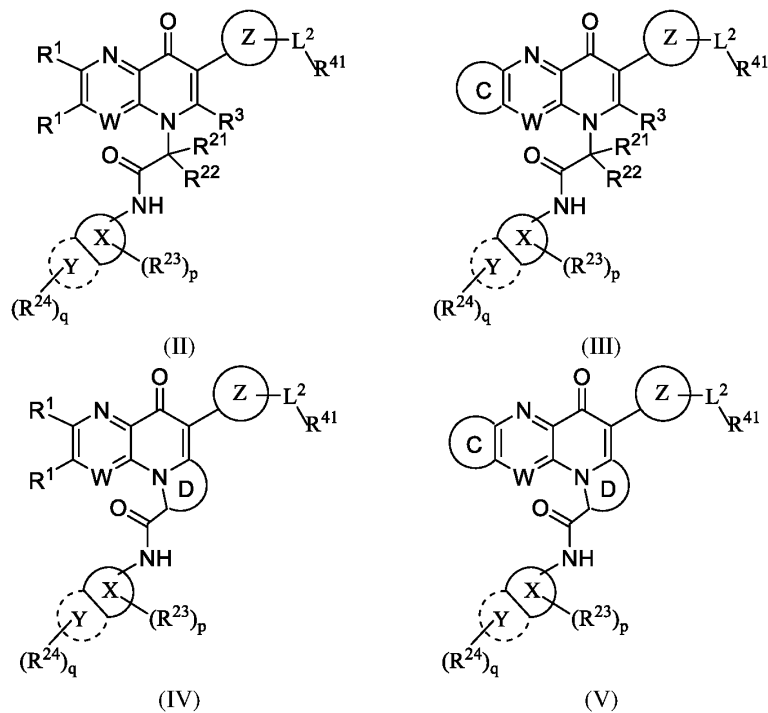


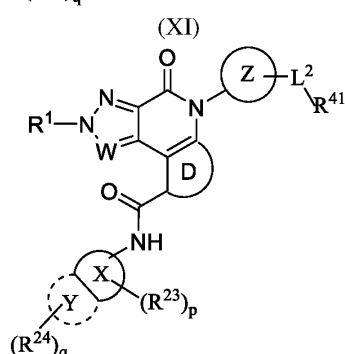
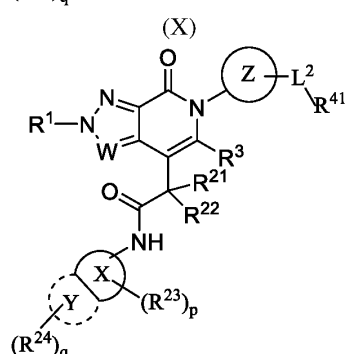
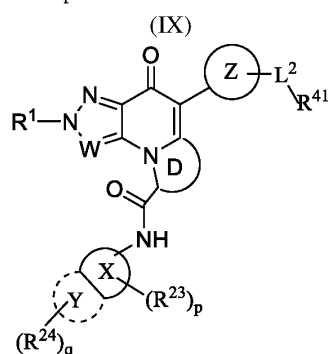
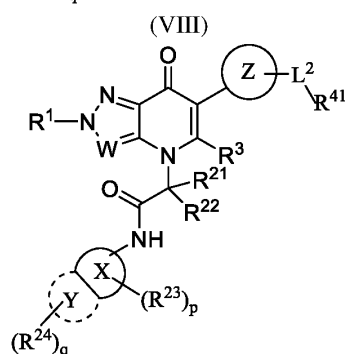
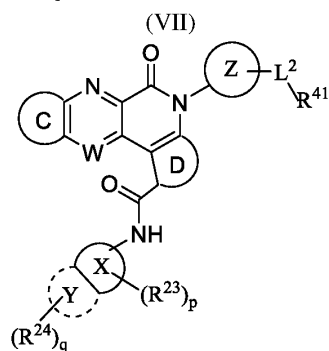
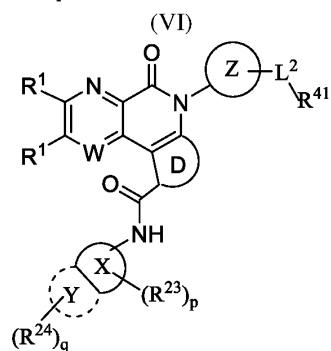
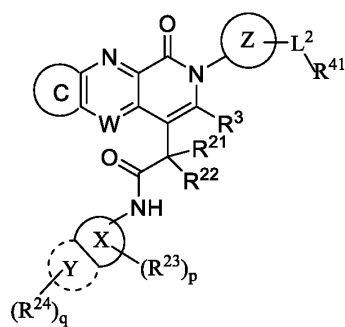
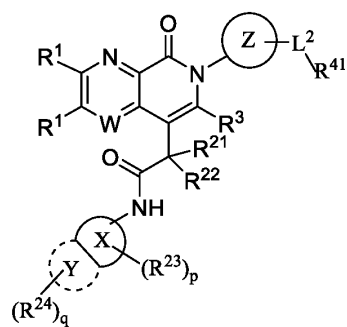
在一些实施方案中， R^{41} 为 5-6 元杂芳环，优选为 6 元杂芳环，更优选为吡啶环或嘧啶环，其至少被一个-OH 取代。



在优选的实施方案中， $-L^2-R^{41}$ 为

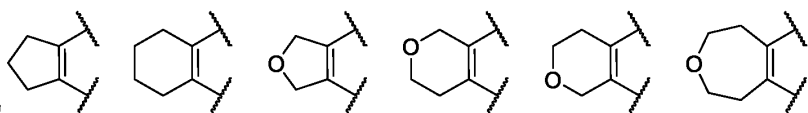
在一些实施方案中，本公开提供化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、阻转异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、代谢物、同位素标记的化合物或前药，其中所述化合物具有下式的结构：

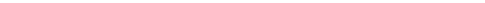




其中：

环 C 和环 D 各自独立地为 C₃₋₆ 烃环、3-10 元杂环、C₆₋₁₀ 芳环或 5-14 元杂芳环，所述烃环、杂环、芳环和杂芳环各自任选地被一个或多个独立地选自下列的取代基取代：氘原子、卤素、-OH、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基和 -O-C₁₋₆ 烷基，当所述烃环、杂环、芳环和杂芳环的同一环原子或者相邻环原子被两个取代基取代时，所述两个取代基连同其所连接的基团任选地共同构成 C₃₋₆ 烃环、3-10 元杂环、C₆₋₁₀ 芳环或 5-14 元杂芳环；



优选地, 环 C 为 、、、、、、、、、、、

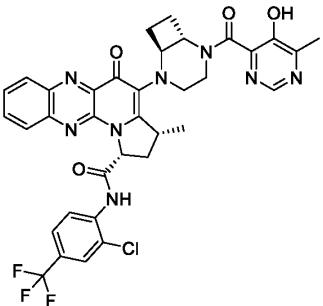
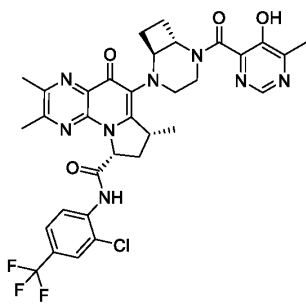
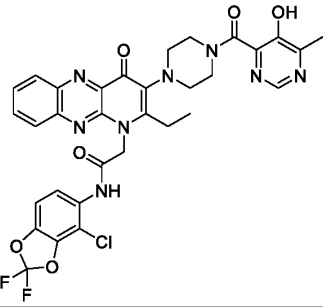
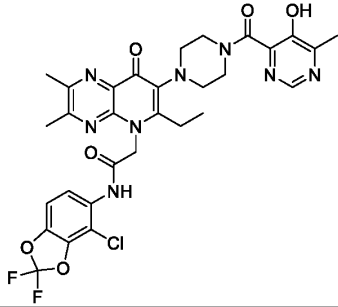
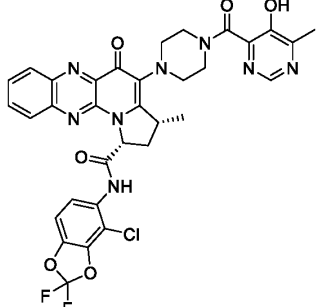
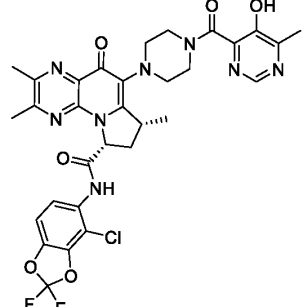
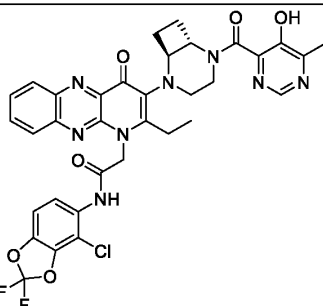
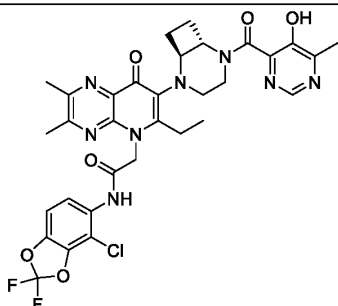
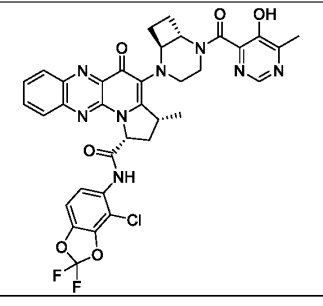
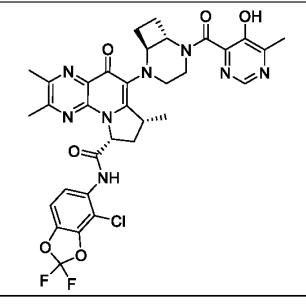
环 D 为环戊烯环、环己烯环、吡咯烷环、哌啶环或吗啉环，其各自任选地被一个或多个独立地选自下列的取代基取代：氘原子、卤素、-OH、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基和-O-C₁₋₆ 烷基；当环 D 的同一环原子或者相邻环原子被两个取代基取代时，所述两个取代基连同其所连接的基团任选地共同构成 C₃₋₆ 烃环或 3-10 元杂环；

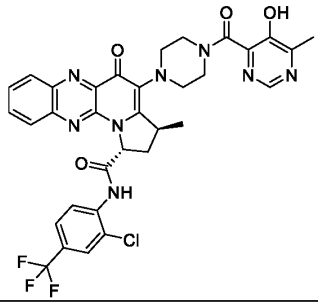
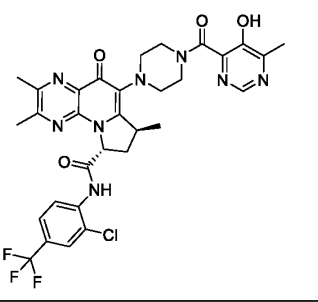
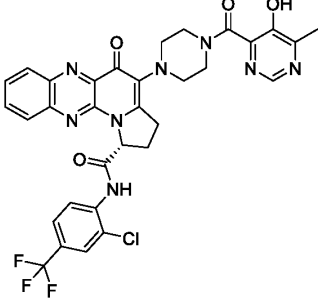
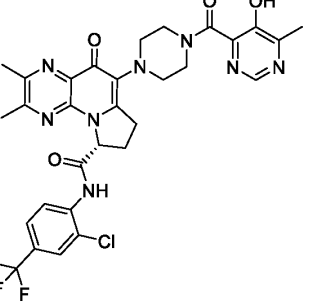
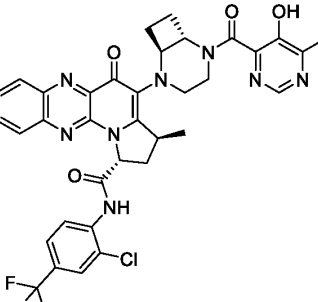
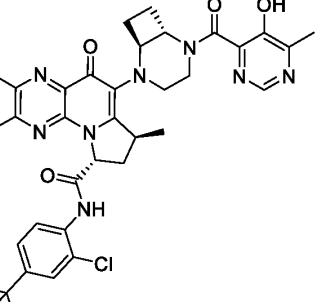
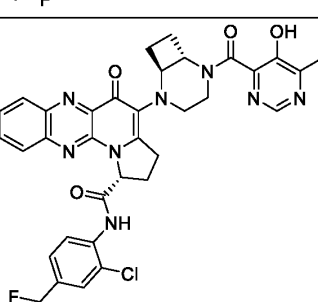
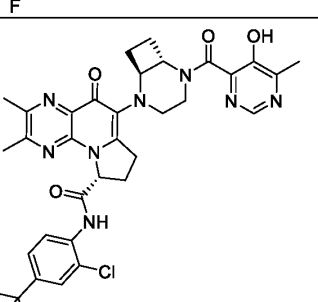
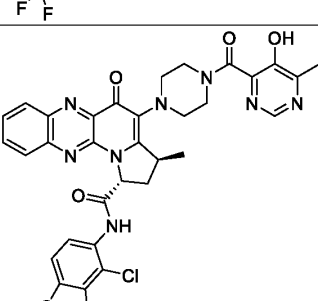
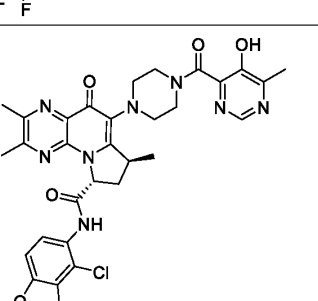
其余各基团如上文所定义。

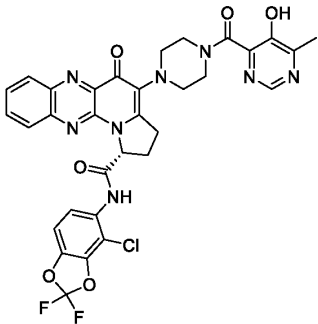
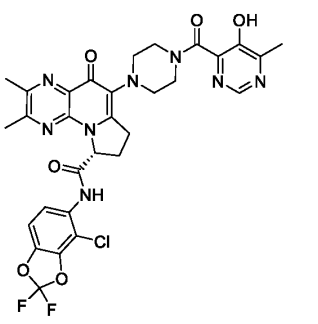
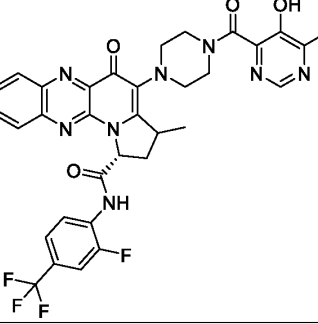
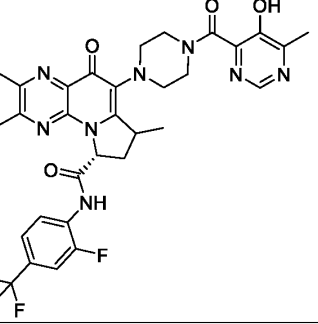
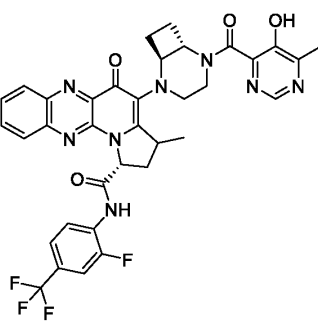
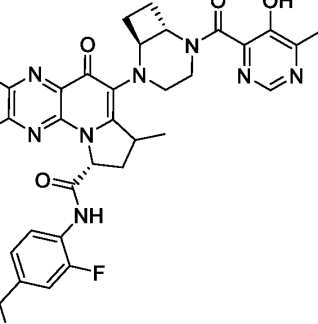
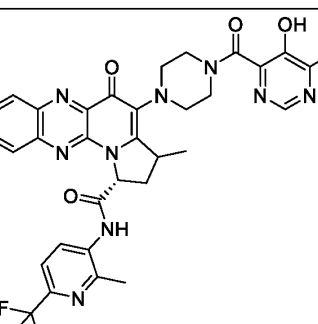
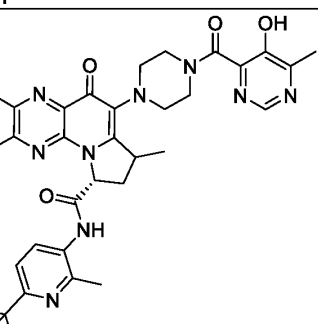
本公开涵盖对各个实施方案进行任意组合所得的技术方案/化合物。

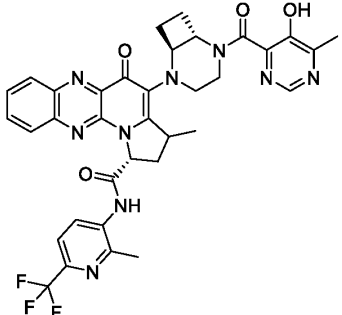
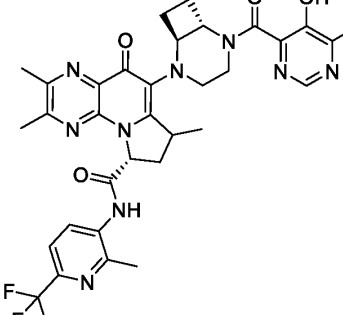
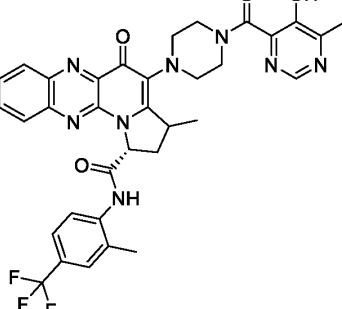
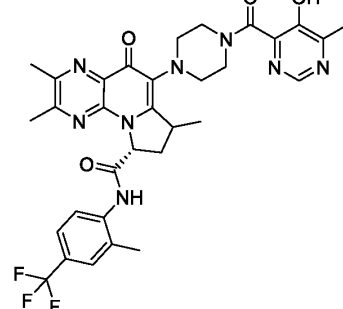
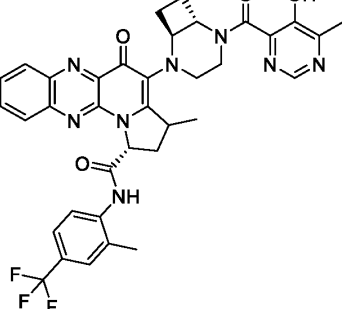
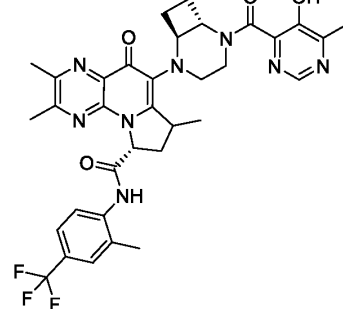
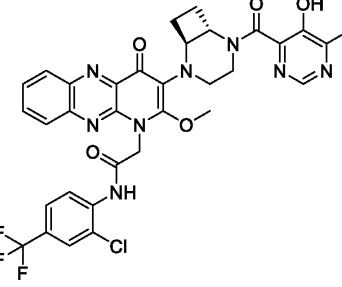
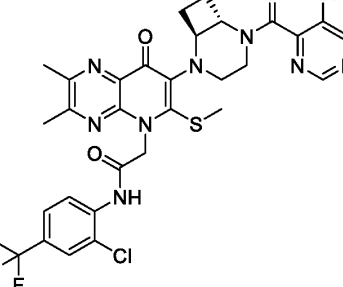
在优选的实施方案中, 本公开提供化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、阻转异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、代谢物、同位素标记的化合物或前药, 其中所述化合物选自:

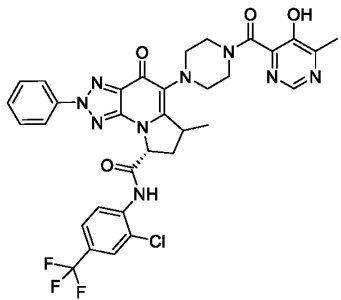
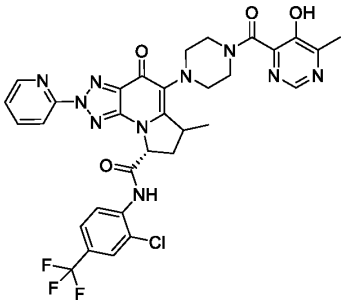
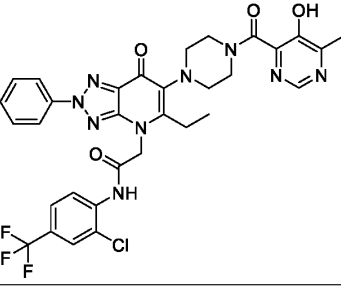
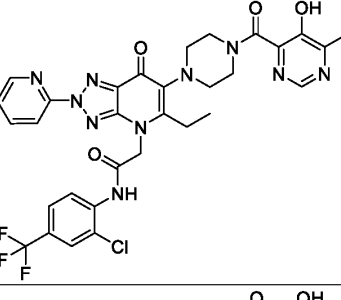
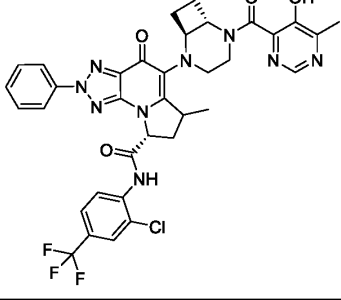
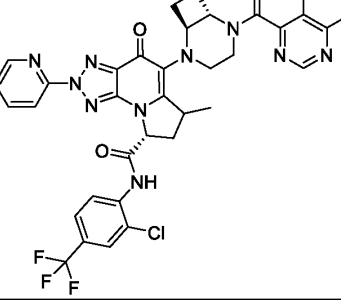
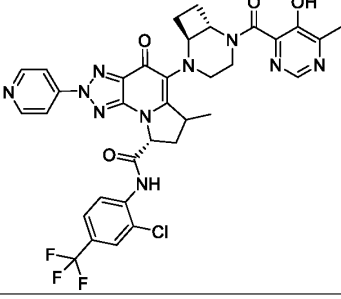
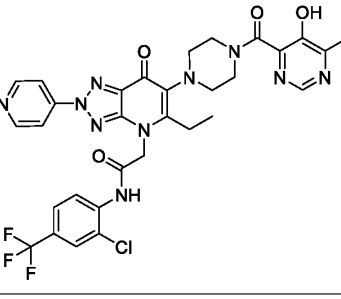
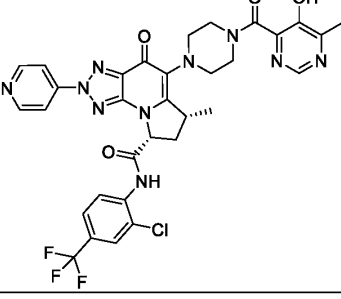
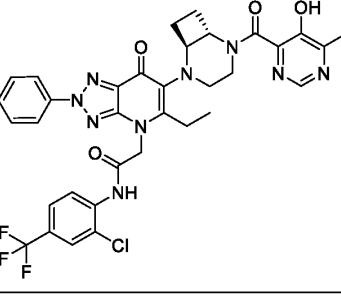
化合物编号	结构	化合物编号	结构
B1		B2	
B3		B4	
B5		B6	

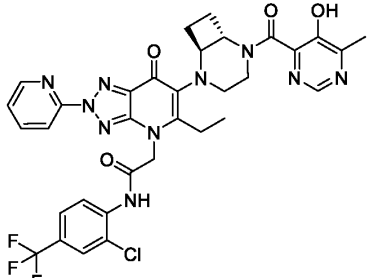
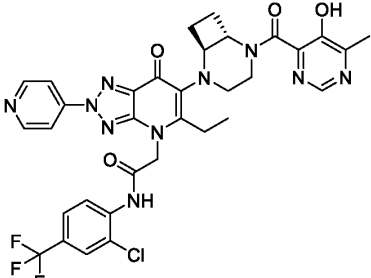
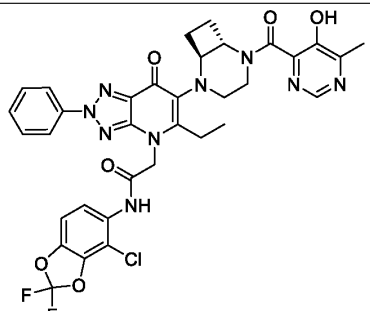
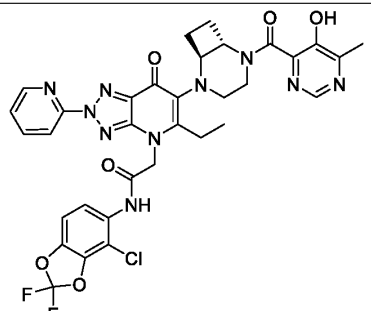
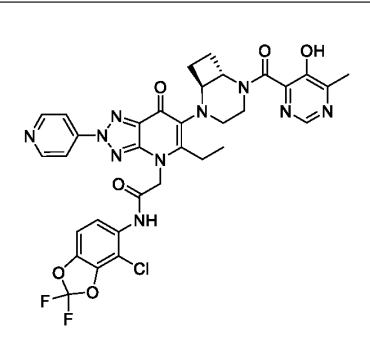
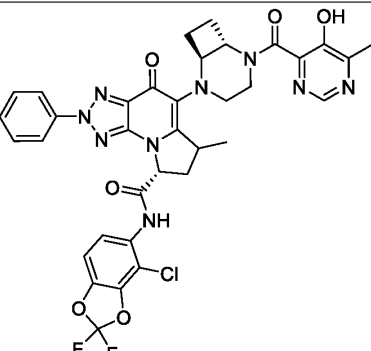
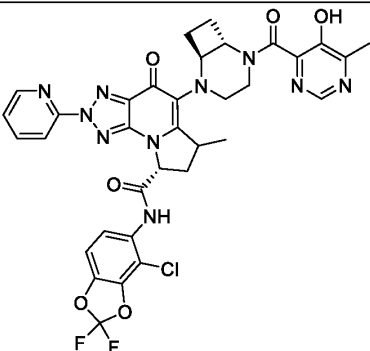
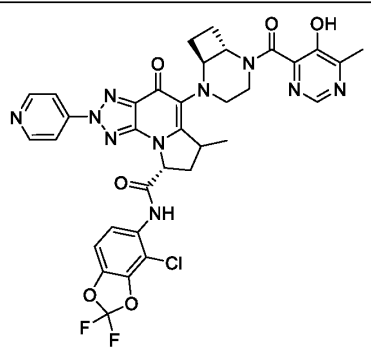
B7		B8	
B9		B10	
B11		B12	
B17		B18	
B19		B20	

B21		B22	
B23		B24	
B25		B26	
B27		B28	
B29		B30	

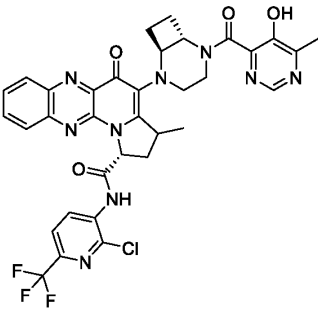
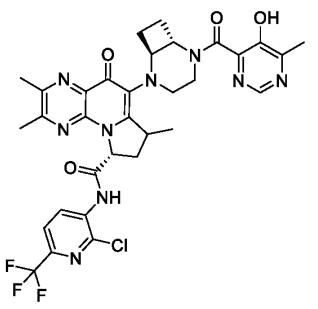
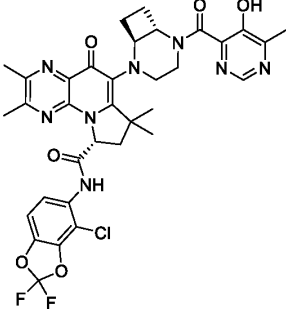
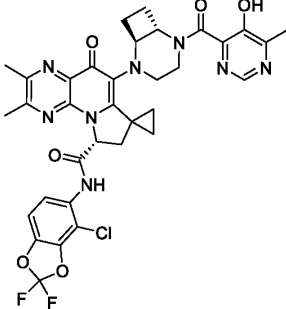
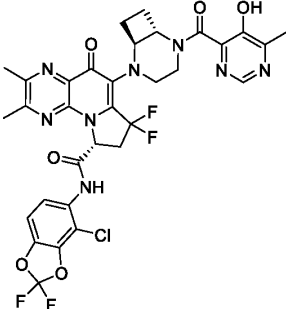
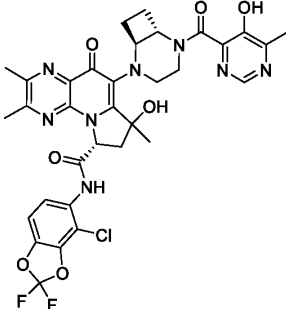
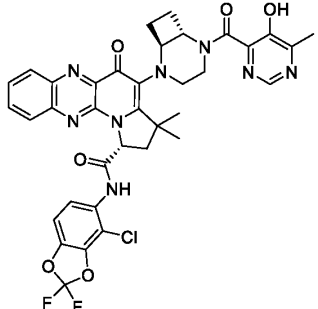
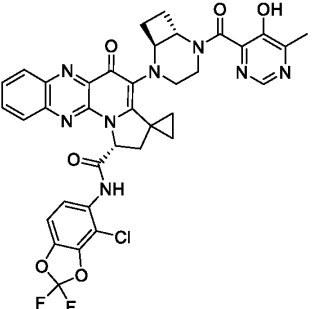
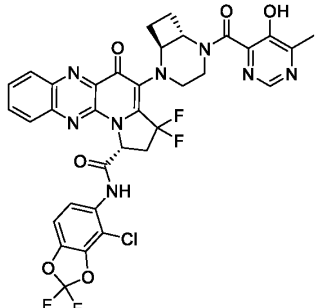
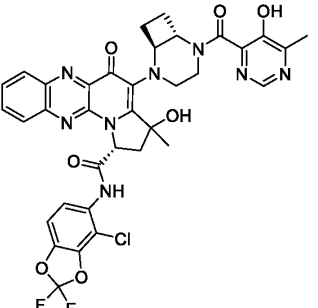
B31		B32	
B33		B34	
B35		B36	
B37		B38	

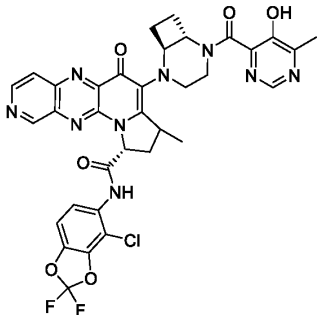
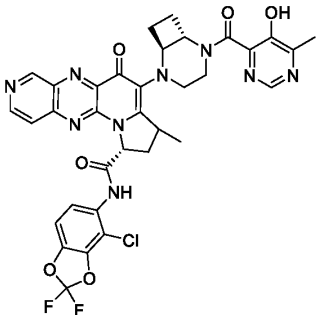
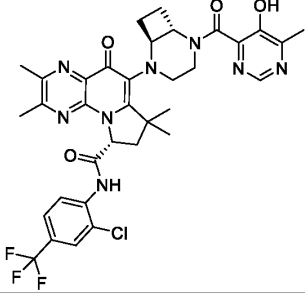
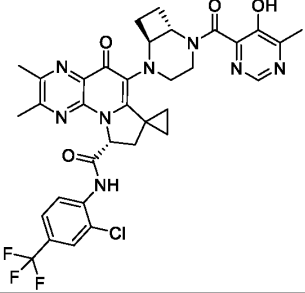
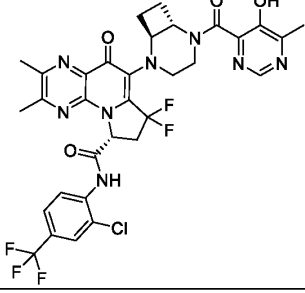
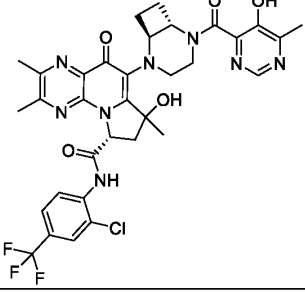
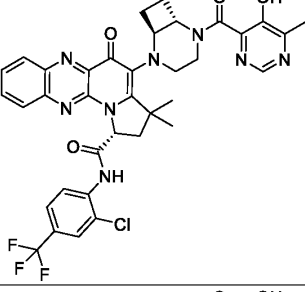
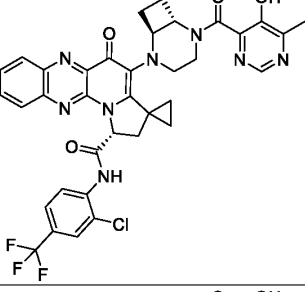
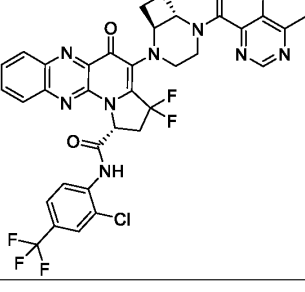
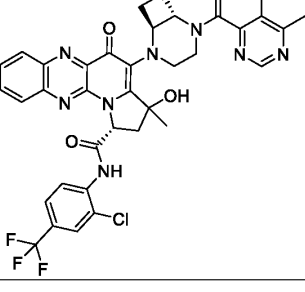
B39		B40	
B41		B42	
B43		B44	
B45		B46	

B47		B48	
B49		B50	
B51		B52	
B53		B54	
B55		B56	

B57		B58	
B59		B60	
B61		B62	
B63		B64	

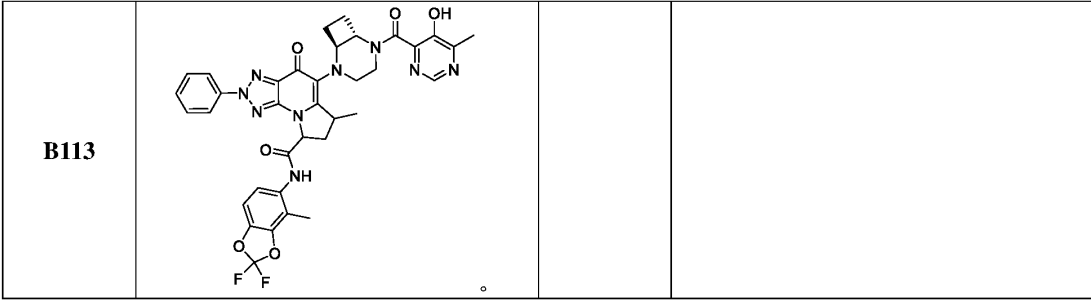
B65		B66	
B67		B68	
B69		B70	
B71		B72	

B73		B74	
B75		B76	
B77		B78	
B79		B80	
B81		B82	

B83		B84	
B85		B86	
B87		B88	
B89		B90	
B91		B92	

B93		B94	
B95		B96	
B97		B98	
B99		B100	
B101		B102	

B103		B104	
B105		B106	
B107		B108	
B109		B110	
B111		B112	



药物组合物 and 治疗方法

在一些实施方案中，本发明提供药物组合物，其包含预防或治疗有效量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、代谢物、同位素标记的化合物或前药以及一种或多种药学上可接受的载体。所述药物组合物优选为固体制剂、半固体制剂、液体制剂或气态制剂。在一些实施方案中，所述药物组合物还可包含一种或多种其它治疗剂。

在一些实施方案中，本发明提供本发明的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、代谢物、同位素标记的化合物或前药或者本发明的药物组合物在制备用作 WRN 抑制剂的药物中的用途。

在一些实施方案中，本发明提供本发明的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、代谢物、同位素标记的化合物或前药或者本发明的药物组合物，其用作 WRN 抑制剂。

在一些实施方案中，本发明提供预防或治疗癌症(优选以微卫星高度不稳定(MSI-H)或错配修复缺陷(dMMR)为特征的癌症)的方法，所述方法包括向需要其的个体给药有效量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、代谢物、同位素标记的化合物或前药或者本发明的药物组合物。

在一些实施方案中，所述癌症包括结直肠癌、胃癌、子宫内膜癌、子宫癌、肾上腺皮质癌、宫颈癌、食道癌、乳腺癌、肾癌、前列腺癌和卵巢癌。

本发明中“药学上可接受的载体”是指与治疗剂一同给药的稀释剂、辅剂、赋形剂或媒介物，并且其在合理的医学判断的范围内适于接触人类和/或其它动物的组织而没有过度的毒性、刺激、过敏反应或与合理的益处/风险比相应的其它问题或并发症。

除非另外说明，否则如本文中所使用，术语“治疗”意指逆转、减轻、抑制这样的术语所应用的病症或病况或者这样的病症或病况的一或多种症状的进展，或预防这样的病症或病况或者这样的病症或病况的一或多种症状。

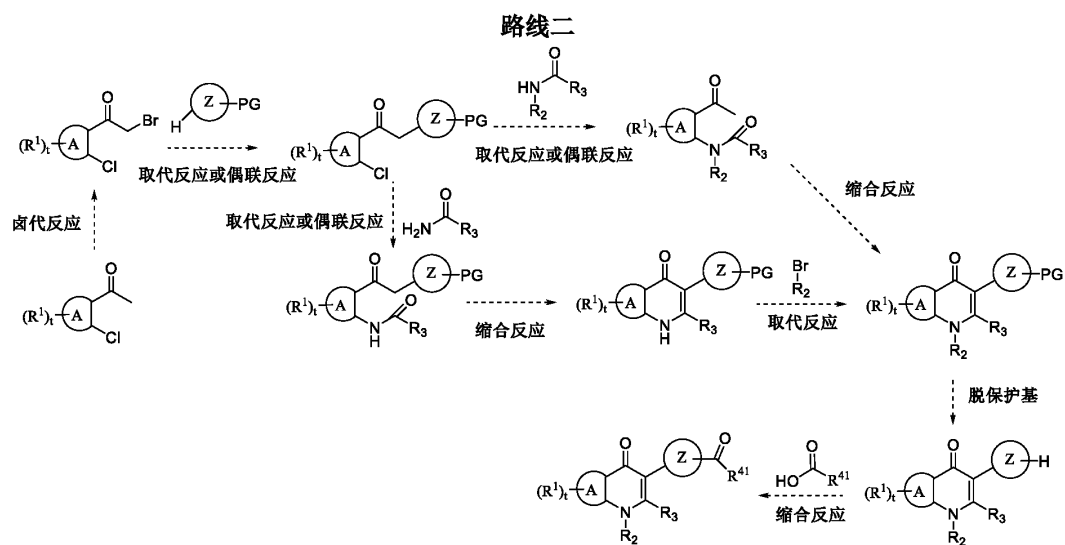
如本文所使用的“个体”包括人或非人动物。示例性人个体包括患有疾病(例如本文所述的疾病)的人个体(称为患者)或正常个体。本发明中“非人动物”包括所有脊椎动物，例如非哺乳动物(例如鸟类、两栖动物、爬行动物)和哺乳动物，例如非人灵长类、家畜和/或驯化动物(例如绵羊、犬、猫、奶牛、猪等)。

在另一种实施方案中，本发明的药物组合物还可以包含一种或多种另外的治疗剂或预防剂。

实施例

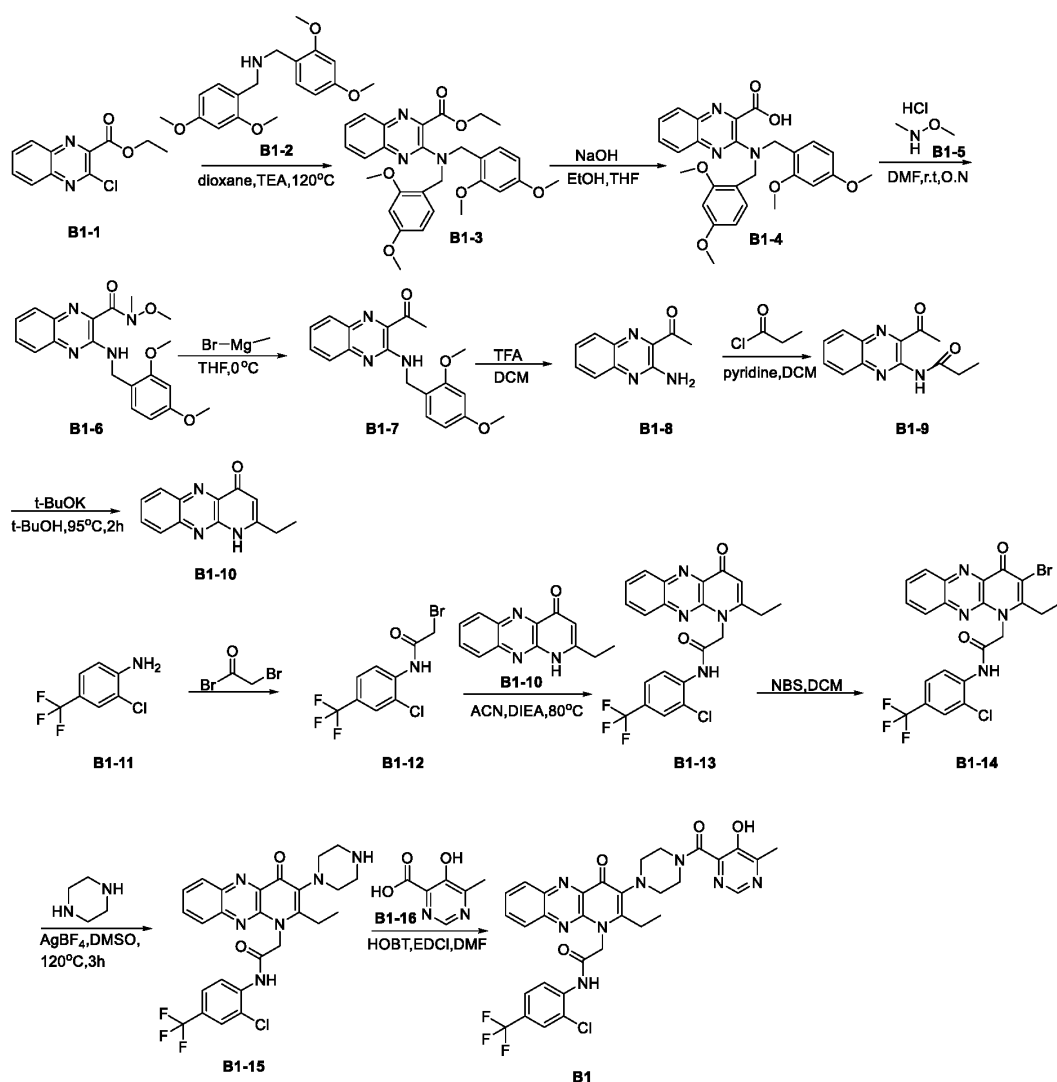
以下结合实施例进一步描述本发明，但提供这些实施例并非意在限制本发明的范围。
本发明中的缩写具有以下含义：

缩写	含义
ACN	乙腈
AgBF ₄	四氟硼酸银
Boc	叔丁氧羰基
CMPI	2-氯-1-甲基吡啶碘化物
DCM	二氯甲烷
DIEA/DIPEA	N,N-二异丙基乙胺
dioxane	1,4-二氧杂环己烷
DMF	N,N-二甲基甲酰胺



其中，在路线一和路线二中，PG 是保护基团，其余各基团如本文中所定义。

实施例 1：化合物 B1 的合成



1) 中间体 **B1-3** 的合成:

将化合物 **B1-1** (9.0 g, 38.03 mmol)、化合物 **B1-2** (21.72 g, 68.45 mmol) 和 TEA (11.52 g, 114.09 mmol) 加入到 1,4-二氧杂环己烷 (100 mL) 中, 氮气置换三次, 然后升温至 120°C, 氮气氛围下搅拌反应过夜。TLC 监测显示原料反应完全, 反应液减压浓缩, 剩余物经柱层析 (PE/EA = 3/1) 纯化得到黄色固体化合物 **B1-3** (15.0 g, 收率 76%)。LCMS (ESI) $m/z = 518.2$ $[M+H]^+$ 。

2) 中间体 **B1-4** 的合成:

将化合物 **B1-3** (12 g, 23.2 mmol) 加入到乙醇和四氢呋喃的混合溶液 (2:1) (450 mL) 中, 冷却到 0°C, NaOH (1.85 g, 46.4 mmol) 溶解到 10 mL 的水中, 缓慢滴加到反应液中, 室温下搅拌过夜, TLC 监测显示原料反应完全, HCl (1M) 滴加到反应液中使 pH 值达到 5, 水洗, 乙酸乙酯萃取, 有机相再用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 将剩余物加入乙醚然后过滤得到黄色固体化合物 **B1-4** (9.0 g, 收率 79%)。LCMS (ESI) $m/z = 490.3$ $[M+H]^+$ 。

3) 中间体 **B1-6** 的合成:

将化合物 **B1-4** (9.6 g, 19.6 mmol)、化合物 **B1-5** (3.78 g, 39.26 mmol)、TEA (7.92 g, 78.4 mmol) 和 HATU (8.94 g, 23.52 mmol) 加入到 DMF (100 mL) 中, 氮气置换三次, 氮气氛围下室温搅拌反应过夜。TLC 监测显示原料反应完全, 水洗, 乙酸乙酯萃取, 有机相再用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 剩余物经柱层析 (PE/EA = 4/1) 纯化得到黄色固体化合物 **B1-6** (4.5 g, 收率 60%)。LCMS (ESI) $m/z = 383.2$ $[M+H]^+$ 。

4) 中间体 **B1-7** 的合成:

将化合物 **B1-6** (5.0 g, 13.09 mmol) 加入到四氢呋喃溶液(100 mL)中, 氮气置换三次, 冷却到 0℃, 缓慢滴加甲基格氏试剂(1 M, 52.4 mL, 52.4 mmol), 0℃搅拌反应 1 小时。LC-MS 显示原料反应完全, 缓慢滴加氯化铵水溶液淬灭, 乙酸乙酯萃取, 有机相再用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 剩余物经柱层析(PE/EA = 6/1)纯化得到黄色固体化合物 **B1-7** (3.6 g, 收率 81%)。LCMS (ESI) $m/z = 338.1$ $[M+H]^+$ 。

5) 中间体 **B1-8** 的合成:

将化合物 **B1-7** (3.6 g, 10.7 mmol) 加入到二氯甲烷(10 mL)中, 然后加入三氟乙酸(10 mL), 然后升温至 40℃, 搅拌反应 2 小时, LC-MS 显示原料反应完全, 向反应液中缓慢滴加碳酸氢钠的饱和水溶液直到 pH 值等于 7, 乙酸乙酯萃取, 有机相再用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 剩余物经柱层析(PE/EA = 4/1)纯化得到黄色固体化合物 **B1-8** (1.7 g, 收率 85%)。LCMS (ESI) $m/z = 188.3$ $[M+H]^+$ 。

6) 中间体 **B1-9** 的合成:

将化合物 **B1-8** (1.0 g, 5.3 mmol) 加入到二氯甲烷(20 mL)中, 冷却到 0℃, 缓慢滴加丙酰氯(0.99 g, 10.6 mmol)和吡啶(2.09 g, 26.5 mmol), 反应液在 0℃搅拌反应 3 小时, LC-MS 显示原料反应完全, 加水淬灭, 乙酸乙酯萃取, 有机相再用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 剩余物经柱层析(PE/EA = 3/1)纯化得到黄色固体化合物 **B1-9** (0.98 g, 收率 75%)。LCMS (ESI) $m/z = 244.1$ $[M+H]^+$ 。

7) 中间体 **B1-10** 的合成:

将化合物 **B1-9** (950 mg, 3.9 mmol) 加入到叔丁醇(50 mL)中, 缓慢加入叔丁醇钾(2190 mg, 19.54 mmol), 氮气置换三次, 反应液加热至 95℃, 氮气氛围下搅拌 2 小时, LC-MS 显示原料反应完全, 反应液冷却至室温, HCl (1M)滴加到反应液中使 pH 值达到 7, 乙酸乙酯萃取, 有机相再用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 剩余物经柱层析(DCM/MeOH = 50/1)纯化得到黄色固体化合物 **B1-10** (450 mg, 收率 51%)。LCMS (ESI) $m/z = 226.3$ $[M+H]^+$ 。

8) 中间体 **B1-12** 的合成:

将化合物 **B1-11** (3.0 g, 15.34 mmol) 溶于二氯甲烷(20 mL)中, 在 0℃下加入三乙胺(3.10 g, 15.34 mmol)和溴乙酰溴(3.0 g, 15.34 mmol), 混合物室温搅拌反应 5 小时, LC-MS 显示原料反应完全, 缓慢滴加水溶液淬灭, 乙酸乙酯萃取, 有机相再用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 剩余物经柱层析(PE/EA = 50/1)纯化得到灰白色固体化合物 **B1-12** (4.0 g, 收率 83%)。LCMS (ESI) $m/z = 315.9$ $[M+H]^+$ 。

9) 中间体 **B1-13** 的合成:

将化合物 **B1-12** (950 mg, 3.02 mmol) 和化合物 **B1-10** (678.6 mg, 3.02 mmol) 加入到乙腈(10 mL)中, 慢慢滴加 DIEA (1168.7 mg, 9.06 mmol), 氮气置换三次, 反应液加热至 80℃搅拌过夜, LC-MS 显示原料反应完全, 反应液减压浓缩, 剩余物经柱层析(PE/EA = 6/4)纯化得到白色固体化合物 **B1-13** (850 mg, 收率 61.27%)。LCMS (ESI) $m/z = 461.0$ $[M+H]^+$ 。

10) 中间体 **B1-14** 的合成:

将化合物 **B1-13** (600 mg, 1.30 mmol) 加入到二氯甲烷(20 mL)中, 在 0℃下加入 NBS (232.17 mg, 1.3 mmol), 在室温下搅拌反应 1 小时, LC-MS 显示原料反应完全, 缓慢滴加水溶液淬灭, 乙酸乙酯萃取, 有机相再用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 剩余物经柱层析(PE/EA = 2/1)纯化得到灰白色固体化合物 **B1-14** (550 mg, 收率 78%)。LCMS (ESI) $m/z = 538.9$ $[M+H]^+$ 。

11) 中间体 **B1-15** 的合成:

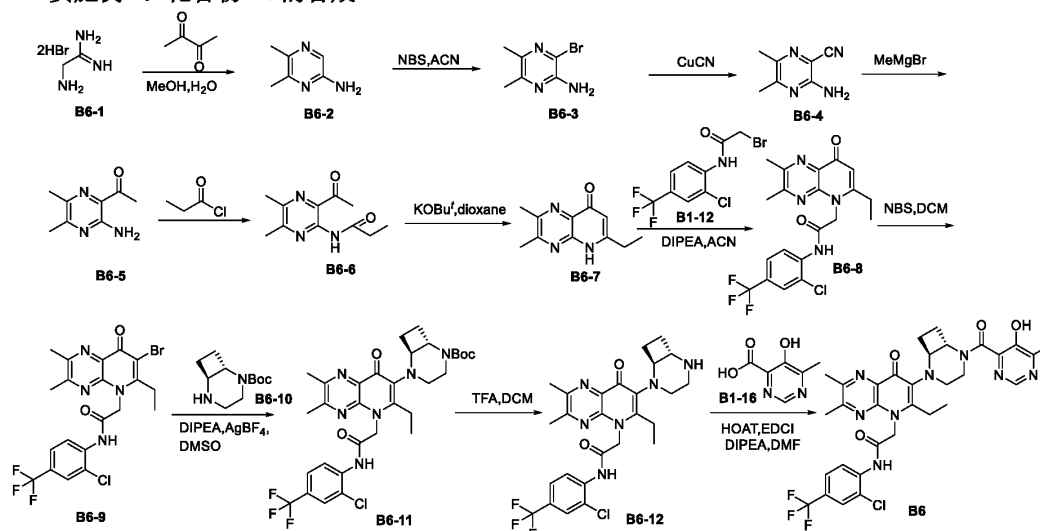
将化合物 **B1-14** (180 mg, 0.33 mmol)、哌嗪(567.6 mg, 6.6 mmol)和四氟硼酸银(130 mg, 0.66 mmol)加入到二甲基亚砜(4 mL)中, 反应液加热至 120℃进行反应。LC-MS 显示原料反应完全, 滴加水溶液淬灭, 乙酸乙酯萃取, 有机相再用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 剩余物经柱层析(DCM/MeOH = 10/1)纯化得到灰白色固体化合物 **B1-15** (25 mg, 收率 14%)。LCMS (ESI) $m/z = 545.1$ $[M+H]^+$ 。

12) 产物 **B1** 的合成:

将化合物 **B1-16** (8.87 mg, 0.059 mmol)、HOBT (5.94 mg, 0.044 mmol) 和 EDCI (11.52 mg, 0.06 mmol) 加入到 DMF (4 mL) 中, 氮气置换三次, 氮气氛围下搅拌反应 2 小时, 将化合物 **B1-15** (23 mg, 0.04 mmol) 和 DIEA (15.48 mg, 0.12 mmol) 加入到反应液中, 然后在室温下再继续搅拌 2 小时, LC-MS 显示原料反应完全, 滴加水溶液淬灭, 二氯甲烷萃取, 有机相再用饱和食盐水洗, 无

水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 剩余物经制备高效液相色谱法纯化得到化合物 **B1** (5.4 mg, 收率 19%)。LCMS (ESI) $m/z = 680.9$ $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.53 (s, 1H), 8.32 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.11-8.07 (m, 2H), 7.99-7.95 (m, 1H), 7.90-7.86 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.58 (dd, $J_1 = 1.2$ Hz, $J_2 = 8.8$ Hz, 1H), 5.70 (s, 2H), 4.74-4.70 (m, 1H), 4.07-3.91 (m, 3H), 3.52-3.40 (m, 3H), 3.22-3.13 (m, 1H), 2.99-2.96 (m, 1H), 2.84-2.81 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 1.43 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H)。

实施例 2: 化合物 B6 的合成



1) 中间体 **B6-2** 的合成:

将化合物 **B6-1** (9 g, 38.31 mmol) 溶解在甲醇 (100 mL) 溶液中, 冷却至零下 30°C 搅拌十分钟, 随后加入 2,3-丁二酮 (3.3 g, 38.31 mmol) 和乙酸钠 (10.18 g, 122.59 mmol) 的水溶液 (100 mL), 滴加完毕后加入 40 mL (3.6 mol/L) 的氢氧化钠溶液, 随后反应在 0°C 下反应 30 min, 转移至室温反应过夜, LCMS 显示反应完成, 用水 (200 mL) 和乙酸乙酯 (200 mL*3) 萃取, 合并有机相, 随后用饱和食盐水 (20 mL*3) 洗。有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩得粗品 **B6-2** (3.85 g, 收率: 81.6%)。LCMS (ESI) $m/z = 124.1$ $[M+H]^+$ 。

2) 中间体 **B6-3** 的合成:

将化合物 **B6-2** (3.8 g, 24.99 mmol) 溶解在乙腈 (40 mL) 中, 降温至 0°C, 并将 NBS (4.45 g, 24.99 mmol) 加入其中, 反应液在 25°C 下搅拌反应 0.5 小时。LCMS 显示反应完成, 用水 (100 mL) 和乙酸乙酯 (100 mL*3) 萃取, 合并有机相, 随后用饱和食盐水 (20 mL*3) 洗。有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 经柱层析纯化, 得 **B6-3** (3.9 g, 收率: 77.23%)。LCMS (ESI) $m/z = 202.0$ $[M+H]^+$ 。

3) 中间体 **B6-4** 的合成:

将化合物 **B6-3** (3.9 g, 19.3 mmol) 和氰化亚铜 (4.13 g, 46.13 mmol) 溶解在 DMF (40 mL), 随后微波 120°C 下反应 2h, LCMS 显示反应完成, 用水 (100 mL) 和乙酸乙酯 (100 mL*3) 萃取, 合并有机相, 随后用饱和食盐水 (20 mL*3) 洗。有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 经柱层析纯化, 得 **B6-4** (0.74 g, 收率: 25.85%)。LCMS (ESI) $m/z = 149.2$ $[M+H]^+$ 。

4) 中间体 **B6-5** 的合成:

将化合物 **B6-4** (0.57 g, 3.85 mmol) 溶解在四氢呋喃 (6 mL), 降温至 0°C, 随后加入甲基溴化镁 (3M, 13 mL, 38.5 mmol), 随后 50°C 反应过夜, LCMS 监控反应完成, 用水 (100 mL) 和乙酸乙酯 (100 mL*3) 萃取, 合并有机相, 随后用饱和食盐水 (20 mL*3) 洗。有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 经柱层析纯化得 **B6-5** (0.5 g, 收率: 78.68%)。LCMS (ESI) $m/z = 166.5$ $[M+H]^+$ 。

5) 中间体 **B6-6** 的合成:

将化合物 **B6-5** (0.7 g, 4.24 mmol) 加入到二氯甲烷 (20 mL) 中, 冷却到 0°C, 缓慢滴加丙酰氯 (0.78 g, 8.48 mmol) 和吡啶 (1.68 g, 21.20 mmol), 反应液在 0°C 搅拌反应 3 小时, LC-MS 显示原料反应完全, 加水淬灭, 乙酸乙酯萃取, 有机相再用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 剩余物经柱层析纯化得到黄色固体化合物 **B6-6** (0.6 g, 收率 63.99%)。LCMS (ESI) $m/z = 222.2$ $[M+H]^+$ 。

6) 中间体 **B6-7** 的合成:

将化合物 **B6-6** (0.35 g, 1.58 mmol) 加入到 1,4-二氧杂环己烷(5 mL)中, 缓慢加入叔丁醇钾(0.27 g, 2.37 mmol), 氮气置换三次, 反应液加热至 110°C, 氮气氛围下搅拌 1 小时, LC-MS 显示原料反应完全, 反应液冷却至室温, 乙酸乙酯萃取, 有机相再用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 剩余物经柱层析纯化得到黄色固体化合物 **B6-7** (0.3 g, 收率 93.31%)。LCMS (ESI) $m/z = 204.2 [M+H]^+$ 。

7) 中间体 **B6-8** 的合成:

将化合物 **B6-7** (0.28 g, 1.38 mmol) 和化合物 **B1-12** (0.48 g, 1.52 mmol) 加入到乙腈(3 mL)中, 慢慢滴加 DIPEA (0.89 g, 6.9 mmol), 氮气置换三次, 反应液加热至 45°C 搅拌反应 4h, LC-MS 显示原料反应完全, 反应液减压浓缩, 剩余物经柱层析纯化得到白色固体化合物 **B6-8** (0.5 g, 收率 82.7%)。LCMS (ESI) $m/z = 439.2 [M+H]^+$ 。

8) 中间体 **B6-9** 的合成:

将化合物 **B6-8** (0.45 g, 1.03 mmol) 加入到二氯甲烷(10 mL)中, 在 0°C 下加入 NBS (0.32 g, 1.77 mmol), 在室温下搅拌反应 1 小时, LC-MS 显示原料反应完全, 缓慢滴加水溶液淬灭, 乙酸乙酯萃取。有机相再用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。剩余物经柱层析纯化得到灰白色固体化合物 **B6-9** (0.2 g, 收率 37.67%)。LCMS (ESI) $m/z = 517.2 [M+H]^+$ 。

9) 中间体 **B6-11** 的合成:

将化合物 **B6-9** (0.15 g, 0.29 mmol)、化合物 **B6-10** (0.45 g, 2.12 mmol) 和四氟硼酸银(0.3 g, 1.54 mmol) 和 DIPEA (0.39 g, 2.9 mmol) 加入到二甲基亚砜(4 mL)中, 反应液加热至 140°C。LC-MS 显示原料反应完全, 滴加水溶液淬灭, 乙酸乙酯萃取, 有机相再用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 剩余物经柱层析(DCM/MeOH=10/1)纯化得到灰白色固体化合物 **B6-11** (20 mg, 收率 10.63%)。LCMS (ESI) $m/z = 649.2 [M+H]^+$ 。

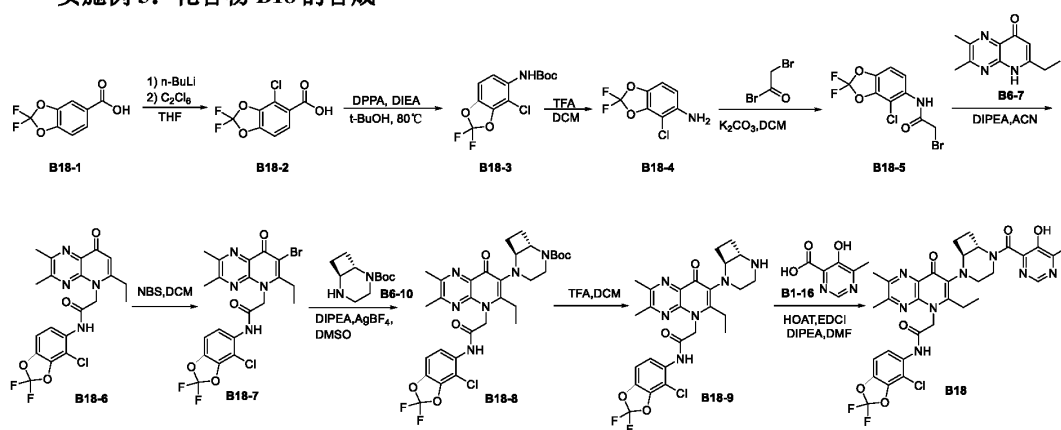
10) 中间体 **B6-12** 的合成:

将化合物 **B6-11** (20 mg, 0.031 mmol) 溶解在二氯甲烷(0.5 mL)中, 并将三氟乙酸(0.5 mL)滴加入其中, 反应液在 25 °C 下搅拌反应 1.5 小时。LCMS 显示反应完成, 将反应液浓缩, 得到 **B6-12** 的三氟乙酸盐(60 mg, 粗品)为黄色油状物。LCMS (ESI) $m/z = 549.2 [M+H]^+$ 。

11) 产物 **B6** 的合成:

将化合物 **B1-16** (7.2 mg, 0.059 mmol)、HOAT (6.7 mg, 0.046 mmol) 和 EDCI (11.52 mg, 0.056 mmol) 加入到 DMF (0.5 mL) 中, 氮气置换三次, 氮气氛围下搅拌反应 1 小时, 化合物 **B6-12** 的三氟乙酸盐(60 mg, 粗品) 和 DIPEA (12 mg, 0.093 mmol) 加入到反应液中, 然后在室温下再继续搅拌 0.5 小时, LC-MS 显示原料反应完全, 经反相 C18 柱制备色谱法纯化(0.5%甲酸水溶液:乙腈= 9:1 到 1:9)得到化合物 **B6** (3.5 mg, 两步收率 16.5%)。LCMS (ESI) $m/z = 685.2 [M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.37 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.01 – 7.94 (m, 2H), 7.69 (dd, *J* = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.48 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 3.88 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.60 – 3.11 (m, 6H), 2.60 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.99 (dt, *J* = 13.4, 7.0 Hz, 1H), 1.65–1.45 (m, 2H), 1.34 – 1.27 (m, 3H), 1.06 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H)。

实施例 3: 化合物 B18 的合成



1) 中间体 **B18-2** 的合成:

1000 mL 三口瓶中依次加入 **B18-1** (9.0 g, 44.53 mmol) 和无水四氢呋喃(225 mL), 氮气保护下-70 到-75 °C 下搅拌, 缓慢加入正丁基锂的正己烷溶液(2.5 mol/L, 48 mL, 120 mmol), -70 到-75 °C 下搅

拌 20 分钟, 缓慢升温到 $-5\sim 0^{\circ}\text{C}$, $-5\sim 0^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 70 分钟, 降温到 -70 到 -75°C , -70 到 -75°C 下再加入六氯乙烷(31.6 g, 133.6 mmol), -70 到 -75°C 下搅拌 40 分钟后缓慢恢复到室温, 继续搅拌 40 分钟。用 10% w/w 柠檬酸水溶液淬灭反应, 乙酸乙酯萃取两次, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 柱层析得到 **B18-2** (3.5 g, 33%)。

2) 中间体 **B18-3** 的合成:

向 **B18-2** (3 g, 12.68 mmol) 的无水叔丁醇(30 mL)溶液中加入叠氮磷酸二苯酯(4.08 g, 14.84 mmol), 加毕, 向反应液中加入 N,N-二异丙基乙胺(1.92 g, 19.02 mmol)。将反应液升温至 80°C 搅拌过夜。将反应液减压浓缩, 残余物加入饱和碳酸氢钠溶液, 乙酸乙酯(3×50 mL)萃取, 有机相用盐水(30 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得粗产物。粗产物通过柱层析纯化得白色固体化合物 **B18-3** (2.8 g, 71%)。

3) 中间体 **B18-4** 的合成:

将 **B18-3** (450 mg, 1.46 mmol) 溶解在二氯甲烷(3 mL)溶液中, 并将三氟乙酸(1 mL)加入其中, 反应液在 25°C 下搅拌反应 2 小时。LCMS 显示反应完成, 将反应液浓缩, 得到褐色油状物 **B18-4** (300 mg, 混合物, 收率: 98.8%)。ESI m/z $[M+H]^+ = 208.1$ 。

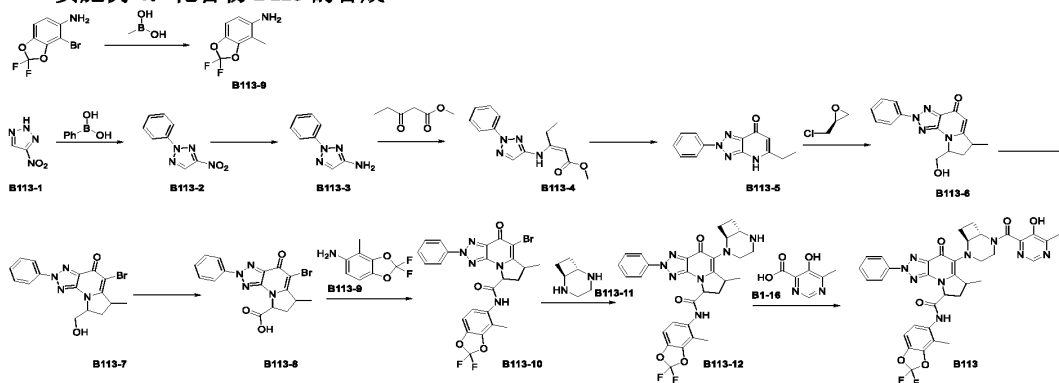
4) 中间体 **B18-5** 的合成:

将化合物 **B18-4** (0.3 g, 1.45 mmol) 和碳酸钾(0.6 g, 4.35 mmol) 溶解在二氯甲烷(2 mL)溶液中, 在 0°C 搅拌状态下滴加溴乙酰溴(0.44 g, 2.17 mmol), 在 25°C 下搅拌反应 1 小时。LCMS 显示反应完成, 将反应液倒入水中, 用二氯甲烷($50\text{ mL} \times 2$)萃取, 浓缩, 得到黄色固体 **B18-5** (0.3 g, 63%)。

5) 产物 **B18** 的合成:

参考实施例 2 化合物 **B6** 的合成方法, 用化合物 **B18-5** 代替 **B1-12**, 合成得到化合物 **B18**。LCMS (ESI) $m/z = 697.2$ $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.37 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.41 (m, 2H), 5.39 (s, 2H), 4.57 – 4.41 (m, 1H), 3.91 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.75 – 3.06 (m, 6H), 2.64 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.62–1.50 (m, 1H), 1.40–1.28 (m, 2H), 1.28 – 1.22 (m, 3H), 1.20–1.14 (m, 1H)。

实施例 4: 化合物 **B113** 的合成



1) 中间体 **B113-9** 的合成:

将 **B113-1** (0.6 g, 2.38 mmol, 根据专利申请 WO2008082484 中公开的合成方法制备) 和甲基硼酸(1.42 g, 23.8 mmol) 溶解在 1,4-二氧六环(5 mL)和水(0.5 mL)的混合溶液中, 在搅拌状态下加入碳酸钾(0.99 g, 7.14 mmol), 置换气三次后加入 1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯(II)(0.17 g, 0.24 mmol), 在 80°C 下搅拌反应 16 小时。LCMS 显示反应完成, 将反应液浓缩, 通过柱层析(乙酸乙酯/石油醚)纯化, 得到白色固体 **B113-9** (0.4 g, 收率: 89.8%)。 m/z $[M+H]^+ = 188.1$ 。

2) 中间体 **B113-2** 的合成:

将 4-硝基-2H-1,2,3-三唑 (1.0 g, 8.76 mmol, 1.0 eq)、苯硼酸(2.14 g, 17.50 mmol, 2.0 eq) 和醋酸铜一水合物 (524 mg, 2.63 mmol, 0.3 eq) 溶于 DMSO (15 mL) 中。反应液用氧气置换 3 次, 在 110°C 下搅拌过夜。反应完成后, 反应液用水(150 mL)稀释, 过滤, 滤液用乙酸乙酯(3×60 mL)萃取, 有机相合并后用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩。粗品经硅胶柱层析色谱法分离纯化(洗脱液: 乙酸乙酯: 石油醚 = 1:10)得到 **B113-2** (210 mg, 12%)。LCMS: $m/z = 191.1$ $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.37 (s, 1H), 8.17 – 8.12 (m, 2H), 7.57 – 7.48 (m, 3H)。

3) 中间体 **B113-3** 的合成:

将 **B113-2** (9.0 g, 47.33 mmol, 1.0 eq)、氯化铵(7.6 g, 141.98 mmol, 3.0 eq)和铁粉(7.9 g, 141.98 mmol, 3.0 eq)混合于乙醇(90 mL)和水(90 mL)中。反应液在氮气保护于 70 °C 下搅拌 2 h。反应完成后, 反应液用硅藻土过滤, 滤液用乙酸乙酯(200 mL×3)萃取。有机相合并后用饱和食盐水(200 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得黄色固体 **B113-3** (8.5 g, 95 %)。LCMS m/z = 161.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.82 – 7.78 (m, 2H), 7.48 – 7.44 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 6.76 – 6.73 (m, 1H), 5.50 (s, 2H).

4) 中间体 **B113-4** 的合成:

将 **B113-3** (2.0 g, 9.79 mmol, 1.0 eq)、3-氧代戊酸甲酯(10.2 g, 78.34 mmol, 8.0 eq)和无水硫酸镁(2 g)溶于甲苯(10 mL)中。反应液在 110 °C 下搅拌过夜。反应完成后, 反应液用二氯甲烷(50 mL)稀释, 并用硅藻土过滤, 滤液减压浓缩得到粗品, 粗品经硅胶柱层析色谱法分离纯化(洗脱液: 乙酸乙酯:石油醚= 1:2)得到 **B113-4** (2.9 g, 93%收率)。LCMS m/z = 273.2 $[M+H]^+$

5) 中间体 **B113-5** 的合成:

将 **B113-4** (310 mg, 1.1 mmol, 1.0 eq)固体直接倒入 235 °C 的二苯醚(10 mL)中。反应液在 235 °C 下搅拌 1h。反应完成后, 反应液冷却至室温, 加入石油醚(20 mL)稀释并搅拌 20 分钟。反应混合物过滤并用石油醚洗涤, 滤饼减压干燥得到粗品, 粗品经硅胶柱层析色谱法分离纯化(洗脱液: 二氯甲烷:甲醇= 40:1)得到 **B113-5** (80 mg, 30%收率)。LCMS m/z = 241.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.40 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.64 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.58 – 7.49 (m, 1H), 5.93 (s, 1H), 2.63 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.25 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

6) 中间体 **B113-6** 的合成:

氮气保护下, 将二异丙胺(303 mg, 3 mmol, 1.0 eq.)溶解在的无水四氢呋喃(1.3 mL)中并降温至 -78°C, 将正丁基锂(2.5 M 在己烷中, 1.2 mL, 3 mmol, 1.0 eq)缓慢滴加至反应体系中, 反应液在 -78°C 反应 30 分钟。

在氮气保护下将 **B113-5** (29 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq)溶解在无水四氢呋喃(2 mL)和无水 DMSO (0.2 mL)中, 反应液降温至 0 °C。将上述现制的 LDA 溶液(0.6 mL, 0.6 mmol, 5.0 eq)缓慢加入至反应液中, 反应液在 0 °C 下反应 30 分钟。将(S)-氯代环氧丙烷(22 mg, 0.24 mmol, 2.0 eq)溶解在无水四氢呋喃(0.4 mL)中, 缓慢滴加至反应液中并于室温搅拌过夜。反应完成后, 反应液用饱和氯化铵(10 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3 × 5 mL)萃取, 有机相合并后用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩。粗品经薄层制备色谱法分离纯化(洗脱液:二氯甲烷:甲醇= 10:1)得到 **B113-6** (10 mg, 28%), 其为淡黄色的固体。LCMS m/z = 297.1 $[M+H]^+$

7) 中间体 **B113-7** 的合成:

氮气保护下, 将 **B113-6** (298 mg, 1.0 mmol, 1.0 eq)溶解在无水二氯甲烷(12 mL)中, 反应液降温至 0 °C, 将 N-溴化丁二酰亚胺(268 mg, 1.5 mmol, 1.5 eq)缓慢加入到反应液中。反应液缓慢升至室温并于室温搅拌过夜。反应完成后, 反应液加入水(20 mL)淬灭, 用二氯甲烷(3 × 10 mL)萃取, 有机相合并后用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到 **B113-7** (375 mg, 100%粗品), 其为红色固体。LCMS m/z = 375.1 $[M+H]^+$

8) 中间体 **B113-8** 的合成:

将 **B113-7** (375 mg, 1.0 mmol, 1.0 eq)、碳酸氢钠(840 mg, 10 mmol, 10.0 eq)、溴化钾(12 mg, 0.1 mmol, 0.1 eq)、TOMAC (21 mg, 0.05 mmol, 0.05 eq)和 TEMPO (8 mg, 0.05 mmol, 0.05 eq)溶解在二氯甲烷(12 mL)和水(9 mL)中, 反应液降温至 0 °C, 将 5%的次氯酸钠水溶液(7.5 g, 5.0 mmol, 5.0 eq)缓慢滴加至反应液中。反应液缓慢升至室温并于室温搅拌 2.5 小时。反应完成后, 反应液加入碳酸氢钠溶液淬灭, 用二氯甲烷(3 × 20 mL)萃取。所得水相用 3M 盐酸溶液调节 pH 到 3, 再用乙酸乙酯(3 × 20 mL)萃取。有机相合并后用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到 **B113-8** (120 mg, 31%), 其为淡黄色固体。LCMS m/z = 389.1 $[M+H]^+$

9) 中间体 **B113-10** 的合成:

氮气保护下, 将化合物 **B113-8** (120 mg, 0.31 mmol, 1.0 eq)、**B113-9** (70 mg, 0.37 mmol, 1.2 eq)

和 N,N-二异丙基乙胺(160 mg, 1.23 mmol, 4.0 eq)溶解在无水二氯甲烷(2.5 mL)中, 然后加入 CMPI (119 mg, 0.46 mmol, 1.5 eq), 反应液于室温搅拌 1.5 小时。反应完成后, 反应液加入水(20 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3 × 20 mL)萃取, 有机相合并后用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。粗品经硅胶柱层析色谱法分离纯化(洗脱液: 二氯甲烷:甲醇= 150:1)得到 **B113-10** (85 mg, 46% 收率), 其为淡黄色固体。LCMS m/z = 558.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.09 (s, 1H), 8.12 – 8.03 (m, 1H), 7.86 – 7.77 (m, 1H), 7.52 – 7.41 (m, 1H), 7.38 – 7.28 (m, 3H), 6.88 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.43 – 5.32 (m, 1H), 3.31 – 3.09 (m, 1H), 2.79 – 2.63 (m, 1H), 2.41 – 2.36 (m, 3H), 2.10 – 1.90 (m, 1H), 1.41 (d, J = 7.1 Hz, 3H).

10) 中间体 **B113-12** 的合成:

氮气保护下, 将 **B113-10** (53 mg, 0.09 mmol, 1.0 eq)、**B113-11** (160 mg, 1.42 mmol, 15.0 eq)、N,N-二异丙基乙胺(48 mg, 0.47 mmol, 5.0 eq)和四氟硼酸银(28 mg, 0.14 mmol, 1.5 eq)溶解在干燥 DMSO (0.8 mL)中, 反应液于 125 °C 下搅拌 3.5 小时。反应完成后, 反应液用甲醇(2 mL)稀释, 过滤, 滤液直接用 C18 柱层析色谱法分离纯化(含 10-60% ACN 的 H₂O (0.1% 甲酸)), 得到 **B113-12** (30 mg, 粗品, 50% 纯度), 其为黄色的固体。LCMS m/z = 590.30 [M+H]⁺.

11) 产物 **B113** 的合成:

氮气保护下, 将 **B1-16** (9.8 mg, 0.063 mmol)和 HOAt (8.8 mg, 0.065 mmol)溶于乙腈(2 mL), 反应液中加入 EDCI (16.1 mg, 0.084 mmol), 于室温搅拌 1 小时。随后在反应液中加入 **B113-12** (25 mg, 粗品, 50% 纯度)和 N,N-二异丙基乙胺(18.9 mg, 0.14 mmol, 3.5 eq), 反应液继续于室温搅拌 0.5 小时。反应完成后, 反应液加入水(20 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(3 × 15 mL)萃取, 有机相合并后用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。粗品经薄层制备色谱法分离纯化(洗脱液: 二氯甲烷:甲醇= 10:1)得到 **B113** (1 mg)。LCMS m/z = 726.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.56 – 8.52 (m, 1H), 8.28 – 8.15 (m, 2H), 7.63 – 7.57 (m, 2H), 7.55 – 7.49 (m, 1H), 7.13 – 6.96 (m, 2H), 5.50 – 5.42 (m, 1H), 4.79 – 4.66(m, 1H), 4.00 – 3.88 (m, 3H), 3.78 – 3.69 (m, 2H), 3.57 – 3.48 (m, 1H), 3.18 – 3.13 (m, 1H), 2.65 – 2.54 (m, 1H), 2.52 – 2.50 (m, 3H), 2.31 – 2.22 (m, 4H), 1.82 – 1.67 (m, 1H), 1.61 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 1.55 – 1.44 (m, 2H).

生物测试部分

实验例 1 生物活性测试

WRN 解旋酶的 ATPase 活性测定

采用商业化的 ADP-Glo 检测试剂盒(Promega, #V9102), 检测 ATP 经 WRN 解旋酶水解所产生的 ADP 含量, 可反映 WRN 解旋酶的 ATPase 活性。

45 nt 寡 DNA 单链 FLAP26 (TTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTCCAAAGTAAAACGACGCCAGTGC)由安升达公司合成。参见例如 Brosh RM Jr 等人, J Biol Chem, 2002 Jun;277(26):23236-45。配制反应缓冲液(30 mM Tris pH 7.5, 2 mM MgCl₂, 0.02% BSA, 50 mM NaCl, 0.1% pluronic F127), 在 384 孔透明板中依次加入 5 μL 3 × 待测化合物(在反应缓冲液中稀释至 0.5% DMSO, 最终的起始浓度为 10 μM, 1:3 倍比稀释, 共 9 个梯度), 5 μL 3 × WRN 重组蛋白和 3 × ATP 底物溶液(反应缓冲液稀释, WRN 和 ATP 终浓度分别为 10 nM 和 300 μM), 振荡混匀, 37°C 孵育 3 小时。接着, 用反应缓冲液配制 3 × FLAP26 溶液, 取 5 μL 溶液(FLAP26 的终浓度为 0.4 nM)加入到 384 孔透明板中, 振荡混匀, 启动酶促反应, 室温孵育 30 分钟。

取 5 μL 上述混合液转移至 384 孔白板中, 加入 5 μL ADP-Glo 试剂, 振荡混匀, 避光室温孵育 40 分钟。在上述溶液中加入 10 μL 激酶检测试剂, 振荡混匀, 避光室温孵育 30 分钟后, 记录化学发光读值。计算化合物对酶活性的抑制率, 将抑制率数值和化合物浓度对数值采用非线性回归(剂量响应-可变斜率)拟合得到待测化合物的 IC₅₀ 值。

表 1 本申请实施例化合物的 WRN ATPase 活性数据

化合物	WRN ATPase 活性抑制 IC ₅₀ (μM)
B1	0.009

B6	0.009
B18	0.009
B113	0.005

由表 1 可见，本申请化合物对 WRN 蛋白 ATPase 活性有良好的抑制活性。

肿瘤细胞增殖抑制活性测定

利用 CRISPR/Cas9 技术在 DLD1 细胞中稳定敲除 WRN 基因构建 DLD1-WRN-KO 细胞株，用于评估化合物潜在的脱靶效应。

将待测化合物处理微卫星不稳定的 SW48 细胞株和对照细胞 DLD1-WRN-KO 细胞株 4 天后，使用诺唯赞公司的 CellCounting-Lite 试剂盒检测 ATP 水平，以评估待测化合物对于肿瘤细胞株生长的抑制情况。

在本申请中，将 SW48 细胞株及 DLD1-WRN-KO 细胞株以适当的细胞密度接种于 96 孔细胞培养板中。24 小时之后，使用待测化合物以最高浓度 10 μ M，1:3 倍比稀释 9 个梯度处理细胞，另外设置 DMSO 处理组。在 37°C/5% CO₂ 培养箱中培养 4 天。为测试待测化合物对于肿瘤细胞的增殖抑制，将细胞于室温平衡 30 分钟，随后每孔加入 100 μ L 细胞增殖检测试剂 CellCounting-Lite (CCL)，振荡 5 分钟后避光孵育 10 分钟。使用 Thermo Varioskan LUX-3020 多功能酶标仪读取化学发光值，以转化为增殖指数从而计算化合物对肿瘤细胞增殖的抑制率，将抑制率数值和化合物浓度对数值采用非线性回归(剂量响应-可变斜率)拟合得到化合物的 IC₅₀ 值。

表 2 本申请实施例化合物的肿瘤细胞增殖抑制活性数据

化合物	SW48 增殖抑制 IC ₅₀ (μ M)	DLD1-WRN-KO 增殖抑制 IC ₅₀ (μ M)
B1	0.014	>10
B6	0.013	>10
B18	0.013	>10
B113	0.010	>10

由表 2 可见，本申请化合物对对微卫星不稳定的 SW48 细胞有较好的增殖抑制活性，而对 WRN 敲除的 DLD1 细胞无显著的增殖抑制活性，有较好的选择性。

实验例2 肝微粒体稳定性测试

评定受试化合物在 CD-1 小鼠、Sprague-Dawley 大鼠、比格犬、食蟹猴和人的肝微粒体中的一相代谢稳定性。

实验体系：

该测试体系所用到的动物和人肝微粒体购买自 Xenotech、Corning 或其他有资质的供应商，在使用前储存在低于-60°C冰箱内。

实验简介：

供试品和对照化合物在 37±1°C条件下，分别与动物和人肝微粒体孵育一定的时间，最长孵育时间为 60 分钟，在指定的时间点取出样品，用含有内标的乙腈或其他有机溶剂终止反应。离心后，所产生的上清液用液相色谱-串联质谱(LC-MS/MS)方法进行检测。

实验方法：

1. 缓冲液的配制

用 4000 mL 的超纯水溶解 73.21 g 三水磷酸氢二钾和 10.78 g 磷酸二氢钾。使用 10%磷酸或者 1 M 氢氧化钾调整溶液 pH 值在 7.40±0.10 之间，其终浓度为 100 mM。

2. 工作液的配制

供试品粉末用 DMSO 或其他的有机溶剂配制成一定浓度的储备液，然后用合适的有机溶剂进行进一步的稀释。

对照化合物睾酮、双氯芬酸和普罗帕酮用 DMSO 配制成 10 mM 的储备液，然后用合适的有机溶剂进行进一步的稀释。

3. 肝微粒体溶液的配制

用 100 mM 磷酸钾盐缓冲液将各种属的微粒体稀释成 2×的工作液。在反应体系中微粒体的终浓度为 0.5 mg/mL。

4. 还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)再生体系的配制

称量适量的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NADP)和异柠檬酸(ISO)粉末，溶于氯化镁溶液中，振荡混匀。加入适量的异柠檬酸脱氢酶(IDH)，轻轻地上下颠倒混合均匀。在反应体系中终浓度分别为：1 mM NADP、1 mM 氯化镁、6 mM ISO 和 1 unit/mL IDH。

5. 终止液的配制

终止液用含有内标(甲苯磺丁脲或其他合适的化合物)的乙腈或其他有机溶剂来配制。配制好的终止液储存于 2-8℃冰箱。

6. 孵育过程

孵育将在 96 孔板中完成。准备 8 块孵育板，分别命名为 T0、T5、T15、T30、T45、T60、Blank60 和 NCF60。前 6 块板对应反应时间点分别为 0、5、15、30、45 和 60 分钟。Blank60 板中不加入供试品或对照化合物，并在孵育 60 分钟后取样。NCF60 板中用磷酸钾盐缓冲液代替 NADPH 再生体系溶液进行孵育 60 分钟。所有条件样品为三个平行。

将微粒体和供试品或对照化合物混合，然后将除 T0 和 NCF60 外的孵育板 Blank60、T5、T15、T30、T45 和 T60 放置于 37℃ 水浴锅中预孵育大约 10 分钟。孵育板 T0 中先加入终止液后再添加 NADPH 再生体系工作液，孵育板 NCF60 每个样品孔内添加 98 μL 磷酸钾盐缓冲液以启动反应。孵育板 Blank60、T5、T15、T30、T45 和 T60 预孵育结束后，每个样品孔内添加 98 μL NADPH 再生体系工作液以启动反应。反应的温度为 37±1℃，反应的最终体积是 200 μL，反应体系中包括 0.5 mg/mL 的微粒体、1.0 μM 的底物、1 mM NADP、6 mM ISO 和 1 unit/mL IDH。

分别在 5、15、30、45 和 60 分钟时，将含有内标的冷的终止液加入到反应板中以终止反应。

将终止后的所有反应板摇匀，并在 4℃，3220 ×g，离心 20 分钟。将上清液稀释一定比例后进行 LC-MS/MS 分析。

样品分析

样品分析采用液相色谱-串联质谱(LC-MS/MS)方法进行，不含标准曲线和质控样品。使用分析物峰面积与内标峰面积的比值进行半定量测定。分析物和内标的保留时间、色谱图采集和色谱图的积分采用软件 Analyst (Sciex, Framingham, Massachusetts, USA)进行处理。

每个分析批中每种基质中的内标峰面积的 CV 应在 20%之内。

数据分析

通过下面公式中化合物与内标峰面积的比值转化成剩余率求得化合物的体外消除速率常数 k_e ：

$$\text{剩余率}(\%) = \frac{\text{任一时间点化合物与内标的峰面积比值}}{\text{0分钟时化合物与内标的峰面积比值}} \times 100$$

$$C_t = C_0 \bullet e^{-k_e \bullet t}$$

$$\text{when } C_t = \frac{1}{2} C_0 ,$$

$$T_{1/2} = \frac{\text{Ln}2}{k_e} = \frac{0.693}{k_e}$$

$CL_{\text{int}}(\text{mic}) = 0.693 / T_{1/2}$ /微粒体蛋白含量(孵育时微粒体浓度 mg/mL)

$CL_{\text{int}}(\text{liver}) = CL_{\text{int}}(\text{mic}) \times \text{肝脏中微粒体蛋白量}(\text{mg/g}) \times \text{肝重体重比}$

根据充分搅拌模型(well stir model)，肝固有清除率和肝清除率可以通过如下公式换算。

$CL(\text{liver}) = (CL_{\text{int}}(\text{liver}) * Q_h) / (CL_{\text{int}}(\text{liver}) + Q_h)$

公式中的参数参见下表。

数据分析公式中的参数

种属	肝重体重比 (g/kg 体重)	肝血流量(Q_h) (mL/min/kg)	微粒体蛋白量 (mg/g 肝重)
小鼠	88	90.0	45
大鼠	40	55.2	
犬	32	30.9	
猴	30	43.6	
人	20	20.7	

实验例 3 肝细胞代谢稳定性测试

本实验例用于测试化合物在肝细胞中的代谢稳定性。

用预热的培养基制备 $0.5 \times 10^6/\text{mL}$ 的肝细胞悬液，随后将 $198 \mu\text{L}$ 预热的细胞悬液加入至 96 孔板中。在 96 孔板的每个孔中加入 $2 \mu\text{L}$ 待测化合物，使得终浓度为 $1 \mu\text{M}$ ，设置 2 复孔。对于 $T=0$ 分钟的样品，将化合物与细胞充分混匀 1 分钟，随后立即取 $25 \mu\text{L}$ 样品加入到冰浴的 $125 \mu\text{L}$ 终止溶液(含 200 ng/mL 甲苯磺丁脲和 200 ng/mL 拉贝洛尔的乙腈溶液)并混匀。同时，将所有板放置于 37°C $5\% \text{ CO}_2$ 的培养箱中，摇床设置为 600 rpm 。分别在孵育 15、30、60 和 90 分钟时混匀样品，取 $25 \mu\text{L}$ 样品加入到冰浴的 $125 \mu\text{L}$ 终止溶液(含 200 ng/mL 甲苯磺丁脲和 200 ng/mL 拉贝洛尔的乙腈溶液)，混匀后于 500 rpm 振荡 10 分钟。随后， 4°C 条件下， $3220 \times g$ 离心 20 分钟。离心结束后，从每孔中分别取 $80 \mu\text{L}$ 上清转移至另一个含有 $240 \mu\text{L}$ 超纯水的 96 孔板中。随后用 LC-MS/MS 分析并计算内在清除率(CL_{int})和半衰期($T_{1/2}$)。

实验例 4 大鼠药代动力学测试

本实验例中测试化合物经静脉注射(IV)和灌胃(PO)给药后在 SD 大鼠体内的药代动力学行为。

给药当天称量大鼠实际体重并计算给药体积。每组 3 只大鼠，每个化合物进行两组测试，一组单次静脉注射给药，另一组单次灌胃给药。通过颈静脉采血方式在规定的时间(给药后 0.25、0.5、1、2、4、8、24h)采集全血样品。血样采集以后，立即转移至贴有标签的含 K2-EDTA ($0.85\text{--}1.15 \text{ mg}$) 的商品化样品管中，随后离心处理($3200 \times g$ ， 4°C ，10 分钟)并取血浆。将血浆转移至预冷的离心管，在干冰中速冻，随后储存在 -60°C 或更低的超低温冰箱中，直到进行 LC-MS/MS 分析。

血浆浓度使用 LC-MS/MS 方法进行测定。使用 WinNonlin Version 6.3 (Pharsight, Mountain View, CA) 药动学软件，以非房室模型对化合物的血浆药物浓度数据进行处理。使用线性对数梯形法计算相关药代动力学参数。

实验例 5 小鼠药代动力学测试

本实验例中测试化合物经静脉注射(IV)和灌胃(PO)给药后在 BALB/c 小鼠体内的药代动力学行为。

给药当天称量小鼠实际体重并计算给药体积。每组 9 只小鼠，每个化合物进行两组测试，一组单次静脉注射给药，另一组小鼠单次灌胃给药。通过眼眶采血方式在规定的时间(给药后 0.25、0.5、1、2、4、8、24h)采集全血样品。血样采集以后，立即转移至贴有标签的含 K2-EDTA ($0.85\text{--}1.15 \text{ mg}$) 的商品化样品管中，随后离心处理($3200 \times g$ ， 4°C ，10 分钟)并取血浆。将血浆转移至预冷的离心管，在干冰中速冻，随后储存在 -60°C 或更低的超低温冰箱中，直到进行 LC-MS/MS 分析。

血浆浓度使用 LC-MS/MS 方法进行测定。使用 WinNonlin Version 6.3 (Pharsight, Mountain View, CA) 药动学软件，以非房室模型对化合物的血浆药物浓度数据进行处理。使用线性对数梯形法计算相关药代动力学参数。

实验例 6 hERG 抑制测试

将 HEK293 细胞在含有 10% 胎牛血清及 0.8 mg/mL G418 的 DMEM 培养基中培养，培养温度为 37°C ， CO_2 浓度为 5%。细胞用 TrypLE™ Express 消化后离心，调整细胞密度为 2×10^6 个细胞/mL，然后用室温平衡摇床轻混细胞 15-20 min，上机进行膜片钳检测。将制备好的细胞的培养基替换为细胞外液。从液体池中吸取细胞内、外液分别加到 QPlate 芯片的细胞内液池、细胞与受试物池中。全细胞膜片钳记录全细胞 hERG 钾电流的电压刺激，并将试验数据由 Qpatch 进行采集并储存。化合物以 $30 \mu\text{M}$ 起始，3 倍稀释，设置 6 个浓度点，每个药物浓度设定为两次给药，时间至少为 5 分钟。将每一个细胞在不含化合物的外液中检测到的电流作为自己的对照组，每个浓度至少使用两个细胞独立重复检测两次。所有电生理试验在室温下进行。

数据分析，首先将每一个药物浓度作用后的电流和空白对照电流标准化($\frac{\text{Peak tail current}_{\text{compound}}}{\text{Peak tail current}_{\text{blank}}}$)，然

后计算每一个药物浓度对应的抑制率($1 - \frac{\text{Peak tail current}_{\text{compound}}}{\text{Peak tail current}_{\text{blank}}}$)。对每一个浓度计算平均数和标准误，并

计算每种化合物的半抑制浓度：
$$Y = \text{Bottom} + \frac{\text{Top} - \text{Bottom}}{1 + 10^{(\text{LogIC}_{50} - C) \cdot \text{HillSlope}}}$$
 用以上方程对剂量依赖效应进行

非线性拟合，其中 Y 代表抑制率、C 代表受试物浓度， IC_{50} 为半抑制浓度，HillSlope 代表希尔系数。曲线拟合以及 IC_{50} 的计算利用 Graphpad 软件完成。

实验例 7 细胞色素氧化酶 P450 抑制测试

1) 缓冲液的配制：

100 mM K-Buffer: 将 9.5 mL 原液 A 混合到 40.5 mL 原液 B 中, 用超纯水将总体积调至 500 mL, 用 KOH 或 H_3PO_4 滴定缓冲液至 pH 7.4。

原料 A (1 M 磷酸二氢钾): 136.5 g 磷酸二氢钾在 1 L 水中;

储备 B (1 M 磷酸二氢钾): 174.2 g 磷酸二氢钾在 1 L 水。

2) 受试物的配制

受试物粉末用 DMSO 或其他的有机溶剂配制成一定浓度的储备液, 然后用合适的有机溶剂进行进一步的稀释。

3) 体外孵育

CYP450 酶代谢表型研究的肝微粒体体外孵育体系, 是由制备的肝微粒体辅以氧化还原型辅酶, 再加入酶特异的选择性抑制剂, 在模拟生理温度及生理环境的条件下进行的生化反应。

4) 原型药物或代谢产物的检测

采用 LC-MS/MS 测定温孵液中原型药物或其代谢产物的浓度。

实验例 8 小鼠肿瘤药效学模型

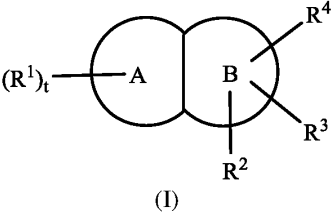
本实验例中测试化合物经灌胃(PO)给药后在小鼠移植瘤模型中的体内药效。

人结肠腺癌细胞 SW48 细胞体外单层培养, 培养条件: 含 10% 胎牛血清、1% 青霉素和链霉素的 DMEM 培养基, 37°C 5% CO_2 培养。一周两次用胰酶消化传代。当细胞饱和度为 80%-90% 时, 收取细胞, 计数, 接种。将 0.1 mL (10^7 个) SW48 细胞皮下接种于每只小鼠的右后背。接种细胞后第 14 天, 瘤体积平均值达到 200 mm^3 左右, 随机分组给药, 每天一次灌胃给药, 并记录体重和肿瘤体积变化。给药一定天数后, 结束实验。统计并分析肿瘤体积变化和小鼠体重变化。

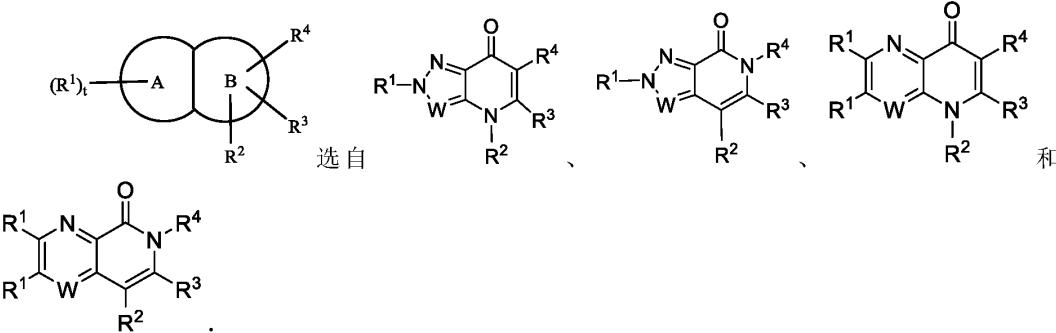
除本文中描述的那些外, 根据前述描述, 本发明的多种修改对本领域技术人员而言会是显而易见的。这样的修改也意图落入所附权利要求书的范围内。本申请中所引用的各参考文献(包括所有专利、专利申请、期刊文章、书籍及任何其它公开)均以其整体援引加入本文。

权利要求书

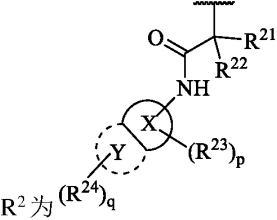
1. 化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、阻转异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、代谢物、同位素标记的化合物或前药，其中所述化合物具有式(I)的结构：



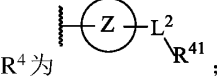
其中：



W 为 C-R¹ 或 N；
R¹ 在每次出现时各自独立地选自 H、卤素、-OH、-NH₂、-CN、-NO₂、-SF₅、C₁₋₆ 烷基、氘代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、3-10 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基、5-14 元杂芳基、C₆₋₁₂ 芳烷基、-C(=O)R^a、-OC(=O)R^a、-C(=O)OR^a、-OR^a、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^aR^b、-NR^aR^b、-C(=O)NR^aR^b、-NR^a-C(=O)R^b、-NR^a-C(=O)OR^b、-NR^a-S(=O)₂-R^b、-NR^a-C(=O)-NR^aR^b、-P(=O)R^aR^b、-C₁₋₆ 亚烷基-R^a、-C₁₋₆ 亚烷基-OR^a、-C₁₋₆ 亚烷基-NR^aR^b、-O-C₁₋₆ 亚烷基-NR^aR^b、(-C₃₋₆ 亚环烷基)-CN 和 (-C₃₋₆ 亚环烷基)-C₁₋₆ 卤代烷基；
或者，处于邻位的两个 R¹ 连同其所连接的基团任选地共同构成 C₃₋₆ 烃环、3-10 元杂环、C₆₋₁₀ 芳环或 5-14 元杂芳环；



R³、R²¹、R²² 和 R²³ 在每次出现时各自独立地选自 H、卤素、-OH、-NH₂、-CN、-NO₂、-SF₅、C₁₋₆ 烷基、氘代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、3-10 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基、5-14 元杂芳基、C₆₋₁₂ 芳烷基、-C(=O)R^a、-OC(=O)R^a、-C(=O)OR^a、-OR^a、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^aR^b、-S(=O)(=NR^a)R^b、-NR^aR^b、-C(=O)NR^aR^b、-NR^a-C(=O)R^b、-NR^a-C(=O)OR^b、-NR^a-S(=O)₂-R^b、-NR^a-C(=O)-NR^aR^b、-P(=O)R^aR^b、-C₁₋₆ 亚烷基-R^a、-C₁₋₆ 亚烷基-OR^a、-C₁₋₆ 亚烷基-NR^aR^b、-O-C₁₋₆ 亚烷基-NR^aR^b、(-C₃₋₆ 亚环烷基)-CN 和 (-C₃₋₆ 亚环烷基)-C₁₋₆ 卤代烷基；
或者，R³ 与 R²¹ 或 R²² 连同其所连接的基团任选地共同构成 C₃₋₆ 烃环、3-10 元杂环、C₆₋₁₀ 芳环或 5-14 元杂芳环；



R^{41} 选自 C_{3-6} 烃环、3-10 元杂环、 C_{6-10} 芳环和 5-14 元杂芳环；

环 X 和环 Z 各自独立地选自 C_{3-6} 烃环、3-10 元杂环、 C_{6-10} 芳环和 5-14 元杂芳环；

环 Y 不存在或者选自 C_{3-6} 烃环、3-10 元杂环、 C_{6-10} 芳环和 5-14 元杂芳环；当环 Y 不存在时， R^{24} 也不存在；

L^2 选自 -O-、-C(=O)-、-NRC(=O)-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、 C_{1-6} 亚烷基和 -O- C_{1-6} 亚烷基-；

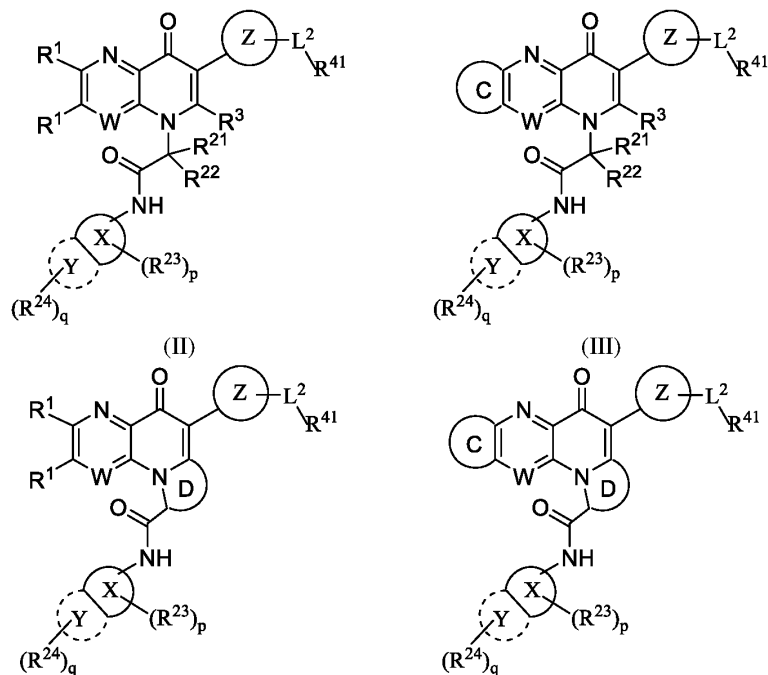
R、 R^a 和 R^b 在每次出现时各自独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5-14 元杂芳基和 C_{6-12} 芳烷基；

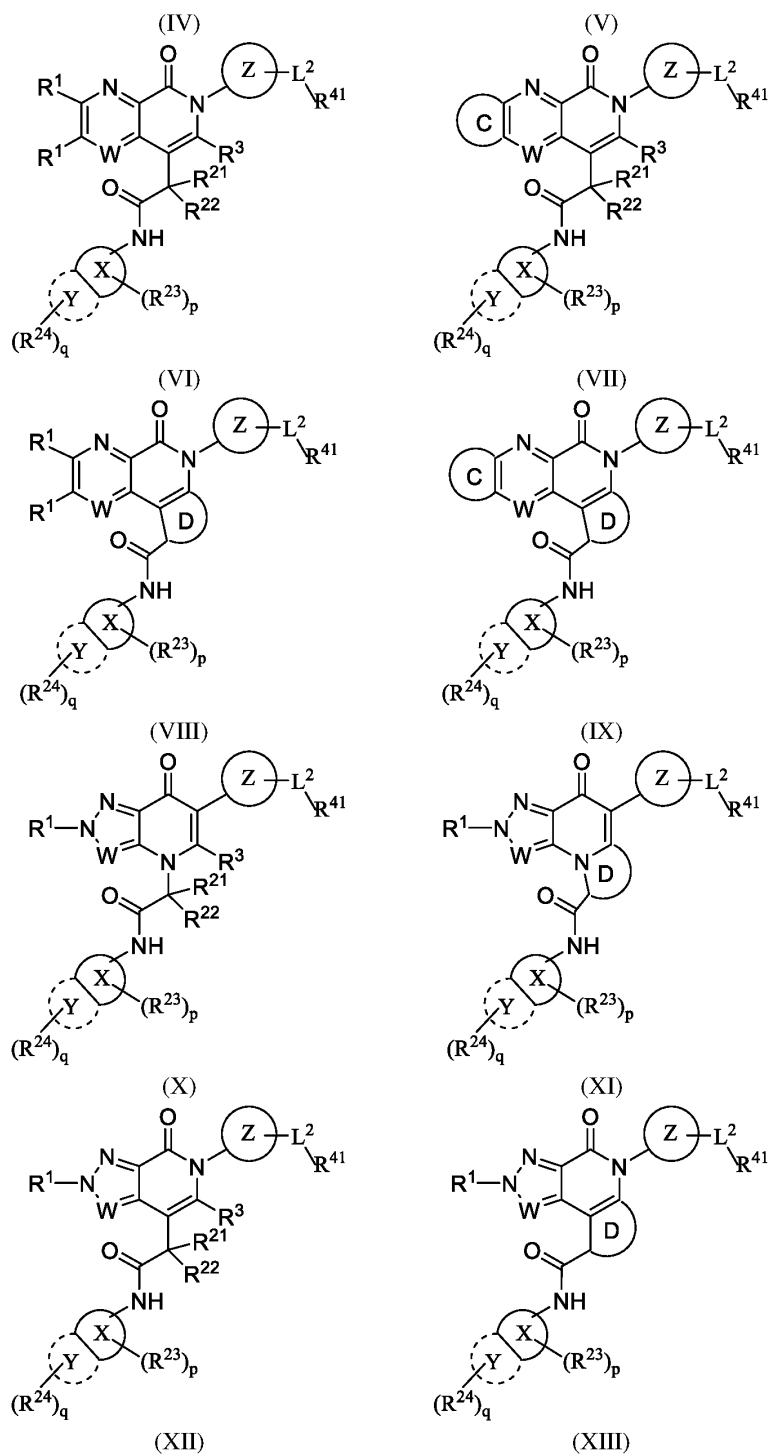
上述亚烷基、烷基、烯基、炔基、亚环烷基、环烷基、烃环、杂环基、杂环、芳基、芳环、杂芳基、杂芳环和芳烷基在每次出现时各自任选地被一个或多个独立地选自下列的取代基取代：氘原子、卤素、-OH、=O、-NH₂、-CN、-NO₂、=CH₂、 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、3-10 元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5-14 元杂芳基、 C_{6-12} 芳烷基、-C(=O) R^c 、-OC(=O) R^c 、-C(=O)OR^c、-OR^c、-SR^c、-S(=O)R^c、-S(=O)₂R^c、-S(=O)₂NR^d、-NR^cR^d、-C(=O)NR^cR^d、-NR^c-C(=O)R^d、-NR^c-C(=O)OR^d、-NR^c-S(=O)₂-R^d、-NR^c-C(=O)-NR^cR^d、 C_{1-6} 亚烷基-OR^c、 C_{1-6} 亚烷基-NR^cR^d 和 -O- C_{1-6} 亚烷基-NR^cR^d，当亚环烷基、环烷基、烃环、杂环基、杂环、芳基、芳环、杂芳基和杂芳环的同一环原子或者相邻环原子被两个取代基取代时，所述两个取代基连同其所连接的基团任选地共同构成 C_{3-6} 烃环、3-10 元杂环、 C_{6-10} 芳环或 5-14 元杂芳环；所述亚烷基、烷基、烯基、=CH₂、炔基、环烷基、烃环、杂环基、杂环、芳基、芳环、杂芳基、杂芳环和芳烷基各自进一步任选地被一个或多个独立地选自下列的取代基取代：卤素、-OH、=O、-C(=O)O-叔丁基、-NH₂、-CN、-NO₂、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-10 元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5-14 元杂芳基、 C_{6-12} 芳烷基、 C_{1-6} 亚烷基- C_{3-6} 环烷基、-O- C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 亚烷基-O- C_{1-6} 烷基；

R^c 和 R^d 在每次出现时各自独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5-14 元杂芳基和 C_{6-12} 芳烷基，所述烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基和芳烷基进一步任选地被一个或多个独立地选自下列的取代基取代：卤素、-OH、=O、-C(=O)O-叔丁基、-NH₂、-CN、-NO₂、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-10 元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5-14 元杂芳基、 C_{6-12} 芳烷基和 C_{1-6} 亚烷基-O- C_{1-6} 烷基；并且

p、q 和 t 各自独立地为选自 1、2 或 3 的整数。

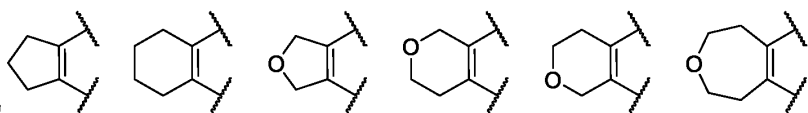
2. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、阻转异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、代谢物、同位素标记的化合物或前药，其中所述化合物具有下式的结构：





其中：

环 C 和环 D 各自独立地为 C₃₋₆ 烃环、3-10 元杂环、C₆₋₁₀ 芳环或 5-14 元杂芳环，所述烃环、杂环、芳环和杂芳环各自任选地被一个或多个独立地选自下列的取代基取代：氘原子、卤素、-OH、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基和 -O-C₁₋₆ 烷基，当所述烃环、杂环、芳环和杂芳环的同一环原子或者相邻环原子被两个取代基取代时，所述两个取代基连同其所连接的基团任选地共同构成 C₃₋₆ 烃环、3-10 元杂环、C₆₋₁₀ 芳环或 5-14 元杂芳环；



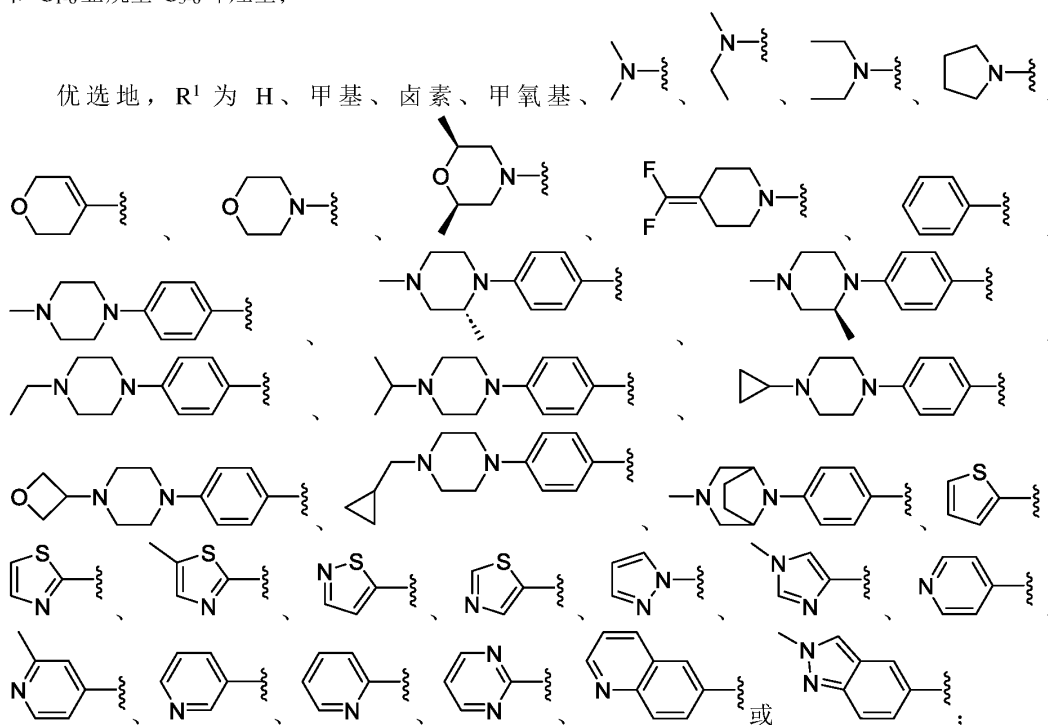
优选地, 环 C 为
苯环或吡啶环, 其各自任选地被一个或多个独立地选自下列的取代基取代: 卤素、C₁₋₆ 烷基和卤代 C₁₋₆ 烷基; 和/或

环 D 为环戊烯环、环己烯环、吡咯烷环、哌啶环或吗啉环, 其各自任选地被一个或多个独立地选自下列的取代基取代: 氘原子、卤素、-OH、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基和-O-C₁₋₆ 烷基; 当环 D 的同一环原子或者相邻环原子被两个取代基取代时, 所述两个取代基连同其所连接的基团任选地共同构成 C₃₋₆ 烃环或 3-10 元杂环;

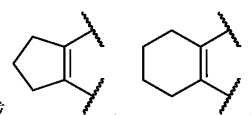
其余各基团如权利要求 1 中所定义。

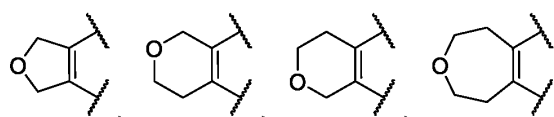
3. 权利要求 1 或 2 的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、阻转异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、代谢物、同位素标记的化合物或前药, 其中:

R¹ 在每次出现时各自独立地选自 H、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、3-10 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基、5-14 元杂芳基、-OR^a 和 -NR^aR^b, 优选地, R¹ 在每次出现时各自独立地选自 H、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基和 -OR^a; 其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自任选地被一个或多个独立地选自下列的取代基取代: 卤素、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、=CH₂、C₃₋₆ 环烷基、3-10 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-14 元杂芳基; 所述烷基、烯基、=CH₂、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自进一步任选地被一个或多个独立地选自下列的取代基取代: 卤素、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、3-10 元杂环基和 -C₁₋₆ 亚烷基-C₃₋₆ 环烷基;



优选地, 处于邻位的两个 R¹ 连同其所连接的基团任选地共同构成



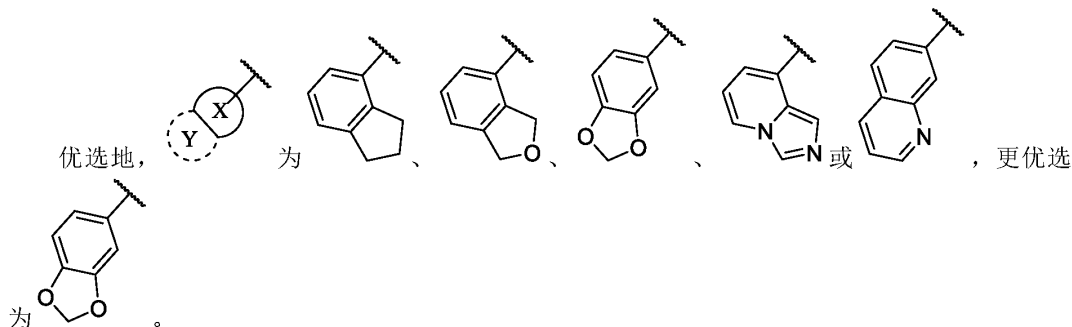


、苯环或吡啶环，其各自任选地被一个或多个独立地选自下列的取代基取代：卤素、C₁₋₆烷基和卤代C₁₋₆烷基。

4. 权利要求 1-3 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、阻转异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、代谢物、同位素标记的化合物或前药，其中

环 X 为苯环、5-6 元杂环或 5-6 元杂芳环(优选为噻吩环、噻唑环或吡啶环)，且环 Y 不存在；或者

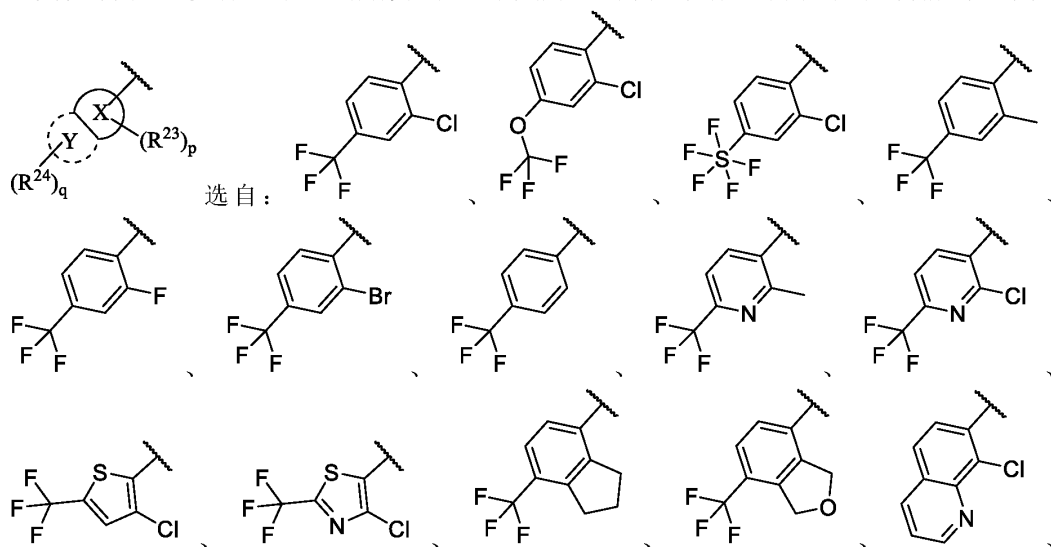
环 X 为苯环或 5-6 元杂芳环，且环 Y 为 C₃₋₆环环、5-6 元杂环或 5-6 元杂芳环；

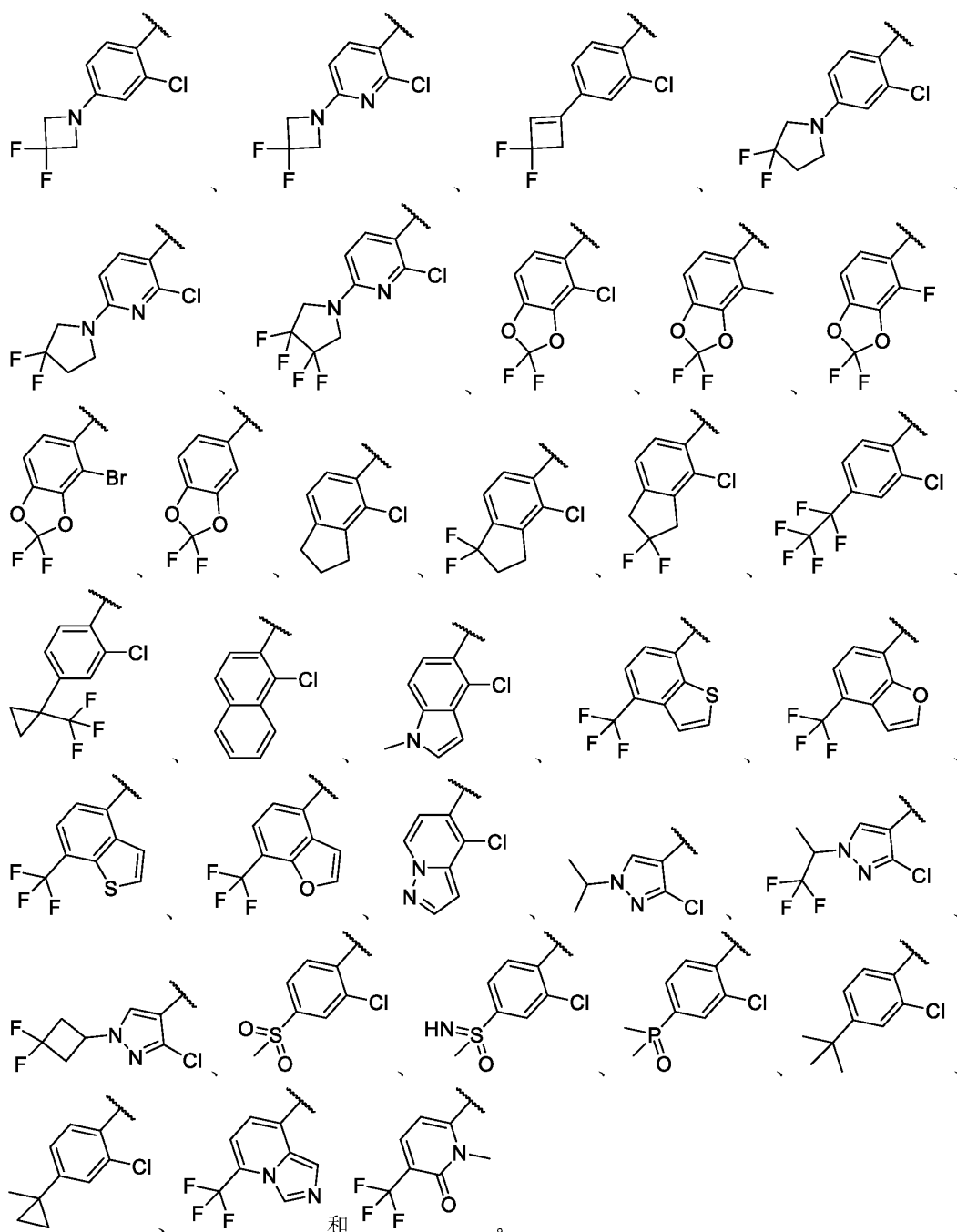


5. 权利要求 1-4 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、阻转异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、代谢物、同位素标记的化合物或前药，其中 R²¹、R²²、R²³ 和 R²⁴ 在每次出现时各自独立地选自 H、卤素、-SF₅、C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、3-10 元杂环基、-O-(C₁₋₆烷基)、-S(=O)₂-(C₁₋₆烷基)、-S(=O)₂-(C₃₋₆环烷基)、-P(=O)(C₁₋₆烷基)₂、(-C₃₋₆亚环烷基)-CN 和(-C₃₋₆亚环烷基)-C₁₋₆烷基，所述烷基、亚环烷基、环烷基和杂环基各自任选地被一个或多个独立地选自下列的取代基取代：卤素、C₁₋₆烷基和卤代C₁₋₆烷基；

优选地，R²¹、R²²、R²³ 和 R²⁴ 在每次出现时各自独立地选自 H、卤素、-SF₅、C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、3-10 元杂环基和-O-(C₁₋₆烷基)，所述烷基、环烷基和杂环基各自任选地被一个或多个独立地选自下列的取代基取代：卤素、C₁₋₆烷基和卤代C₁₋₆烷基。

6. 权利要求 1-5 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、阻转异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、代谢物、同位素标记的化合物或前药，其中





7. 权利要求 1-6 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、阻转异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、代谢物、同位素标记的化合物或前药，其中 R^3 为 H、 C_{1-6} 烷基、 $-OR^a$ 或 $-SR^a$ ；优选地， R^3 为 H、乙基、 $-O-CH_3$ 或 $-S-CH_3$ ；

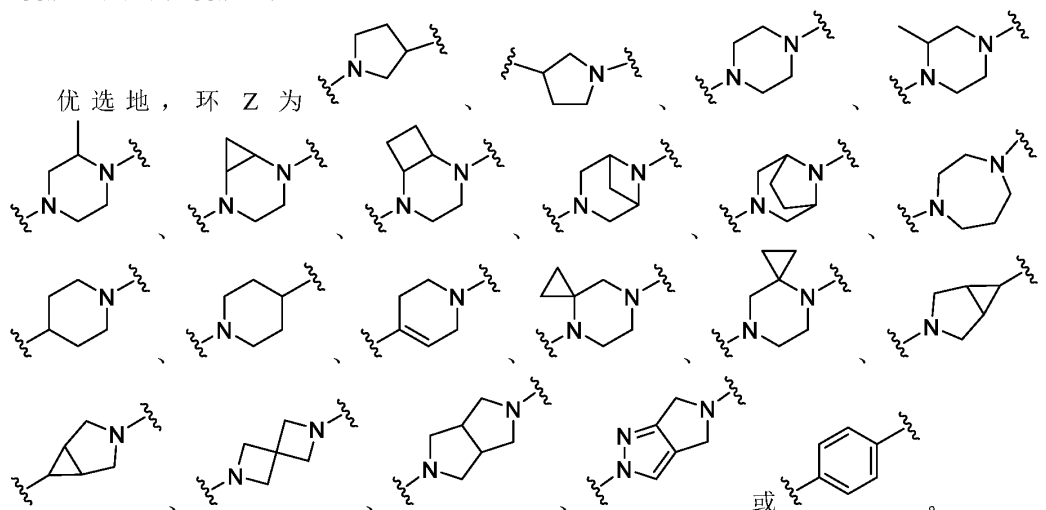
或者， R^3 与 R^{21} 或 R^{22} 连同其所连接的基团任选地共同构成 C_{3-6} 烃环或 3-10 元杂环，所述烃环和杂环任选地被一个或多个选自氧原子、卤素、 $-OH$ 、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基和 $-O-C_{1-6}$ 烷基的取代基取代，当所述烃环和杂环的同一环原子或者相邻环原子被两个取代基取代时，所述两个取代基连同其所连接的基团任选地共同构成 C_{3-6} 烃环或 3-10 元杂环；

优选地， R^3 与 R^{21} 或 R^{22} 连同其所连接的基团任选地共同构成环戊烯环、环己烯环、吡咯烷

环、哌啶环或吗啉环，所述环戊烯环、环己烯环、吡咯烷环、哌啶环和吗啉环任选地被一个或多个选自氧原子、卤素、-OH、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基和-O-C₁₋₆ 烷基的取代基取代，当所述环戊烯环、环己烯环、吡咯烷环、哌啶环和吗啉环的同一环原子被两个取代基取代时，所述两个取代基连同其所连接的基团任选地共同构成 C₃₋₆ 烃环。

8. 权利要求 1-7 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、阻转异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、代谢物、同位素标记的化合物或前药，其中环 Z 为 3-10 元杂环或苯环；优选为 5-10 元杂环；更优选为 5-6 元杂环；并且

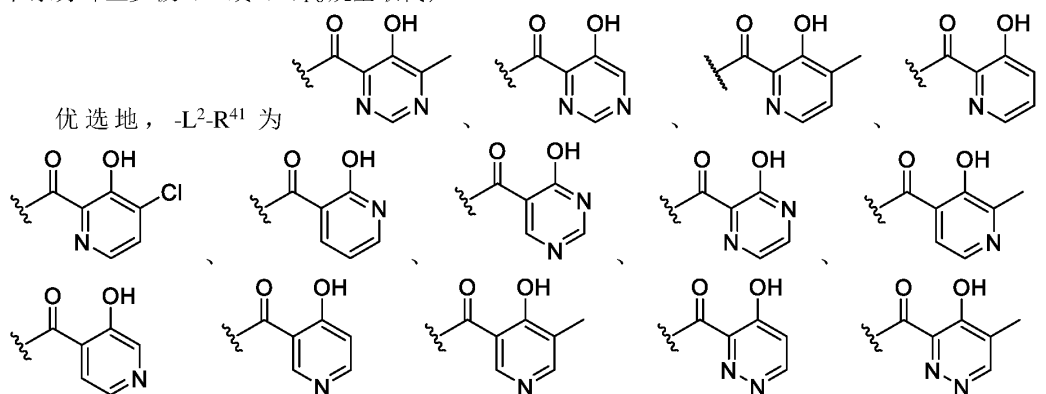
所述杂环和苯环在每次出现时各自任选地被一个或多个独立地选自下列的取代基取代：卤素、C₁₋₆ 烷基和卤代 C₁₋₆ 烷基；

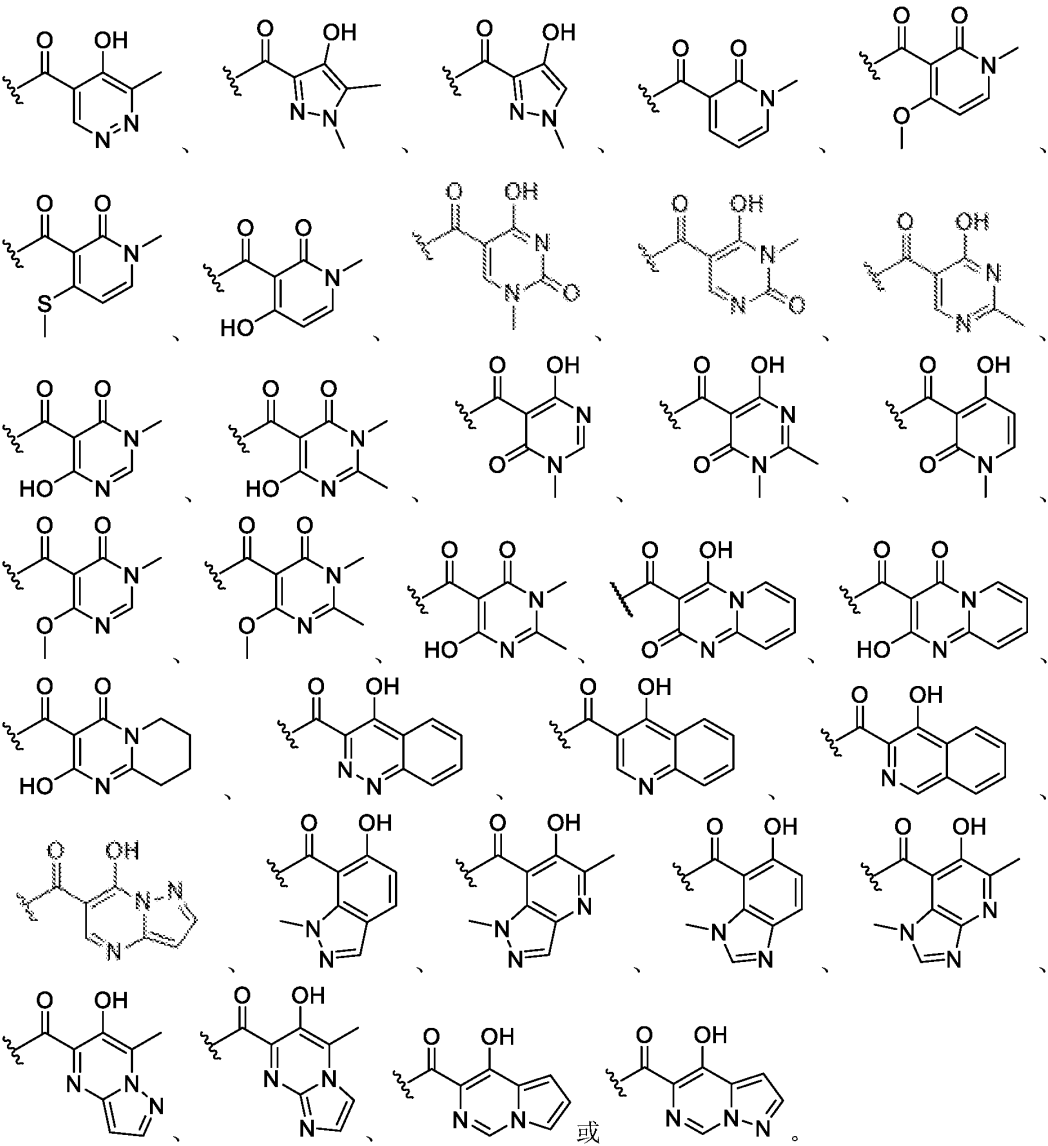


9. 权利要求 1-8 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、阻转异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、代谢物、同位素标记的化合物或前药，其中 L² 为 -C(=O)- 或 -NRC(=O)-，其中 R 为 H 或 C₁₋₆ 烷基；

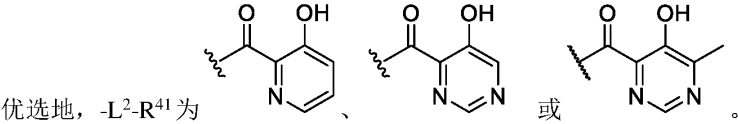
优选地，L² 为 -C(=O)-。

10. 权利要求 1-9 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、阻转异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、代谢物、同位素标记的化合物或前药，其中 R⁴¹ 选自 3-10 元杂环、C₆₋₁₀ 芳环和 5-14 元杂芳环，所述杂环、芳环和杂芳环各自任选地被一个或多个独立地选自下列的取代基取代：卤素、-OH、C₁₋₆ 烷基、-O-C₁₋₆ 烷基和-S-C₁₋₆ 烷基，优选地，所述杂环、芳环和杂芳环至少被 -OH 或 -O-C₁₋₆ 烷基取代；





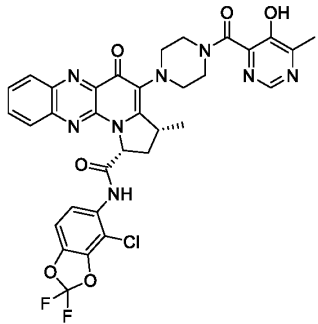
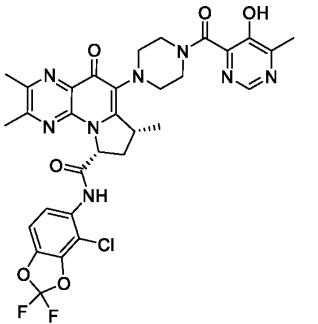
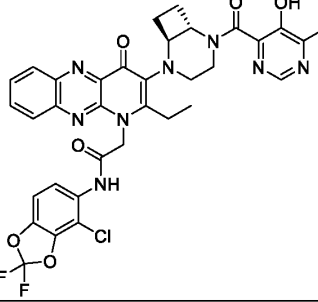
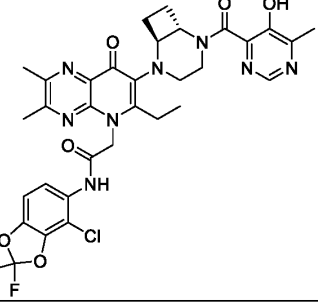
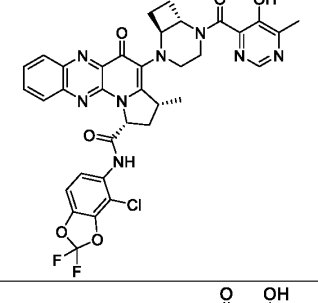
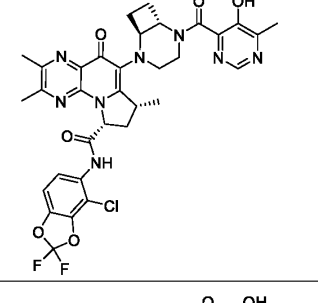
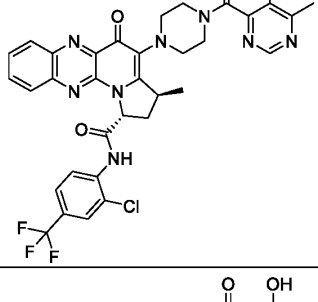
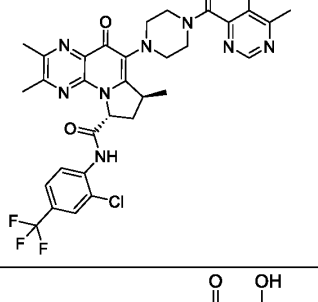
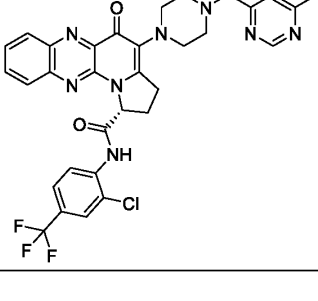
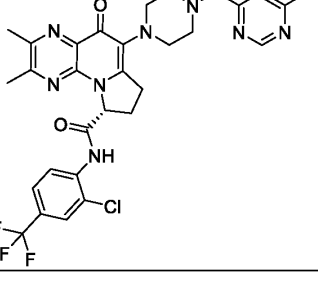
11. 权利要求 1-10 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、阻转异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、代谢物、同位素标记的化合物或前药，其中 R⁴¹ 为 5-6 元杂芳环，优选为 6 元杂芳环，更优选为吡啶环或嘧啶环，其至少被一个-OH 取代；



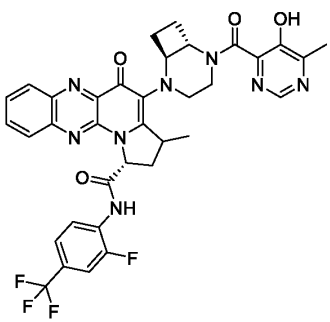
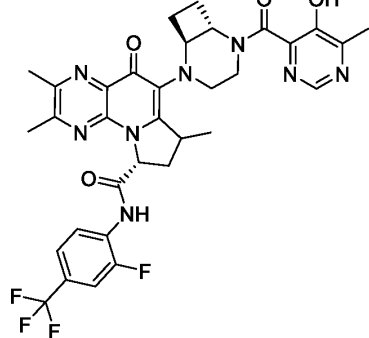
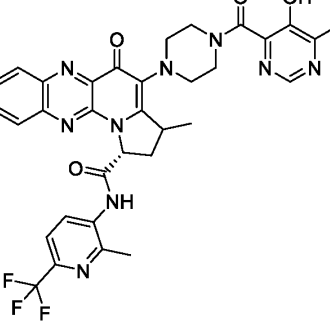
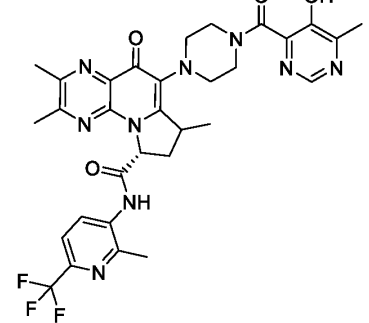
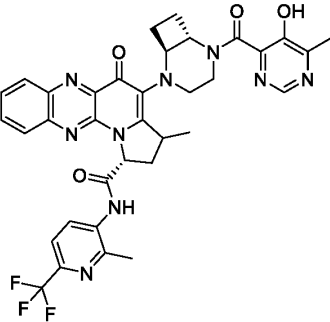
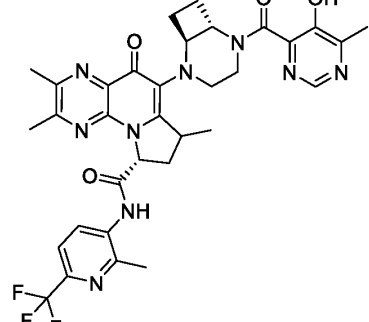
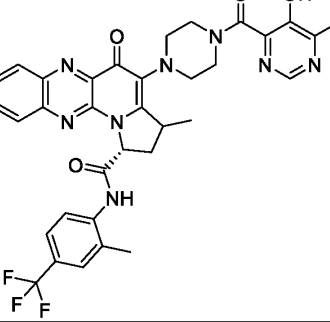
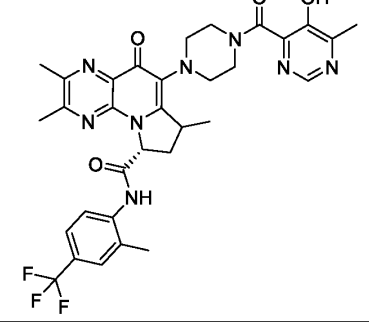
12. 权利要求 1-11 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、阻转异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、代谢物、同位素标记的化合物或前药，其中所述化合物选自：

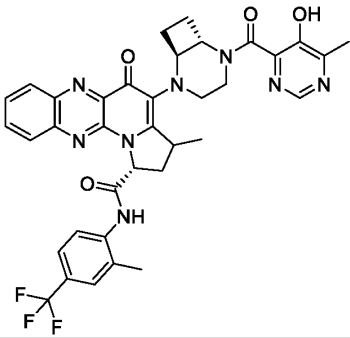
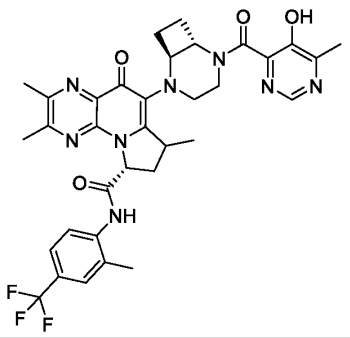
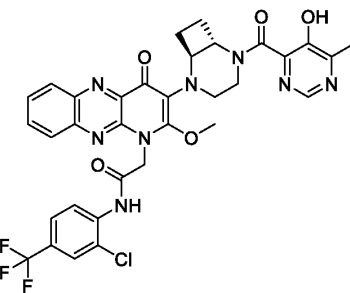
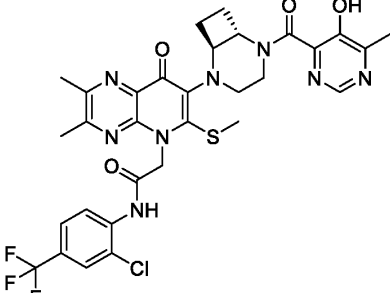
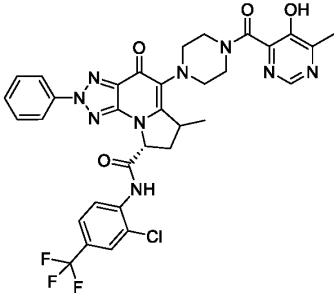
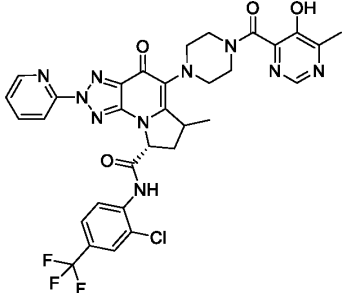
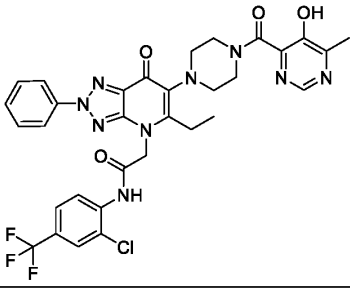
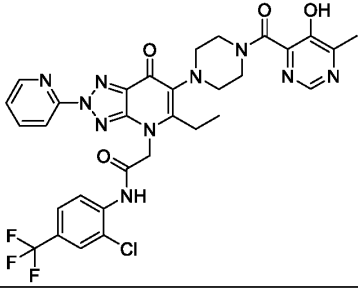
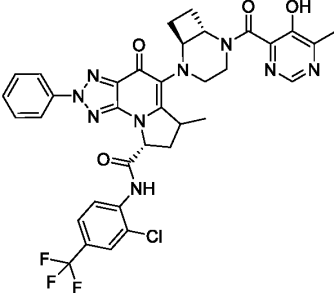
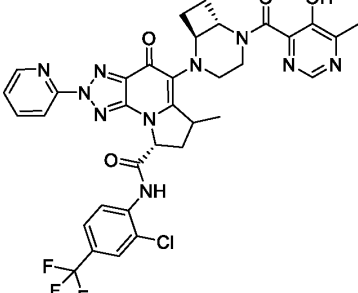
化合物编号	结构	化合物编号	结构
-------	----	-------	----

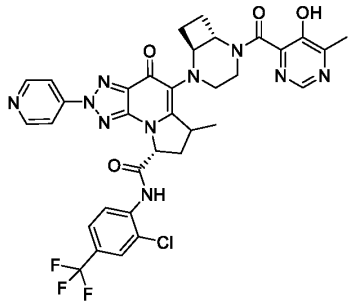
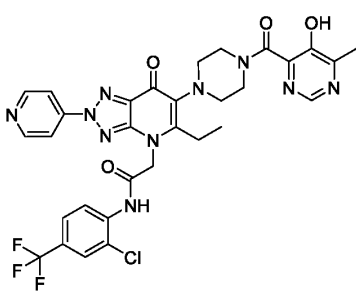
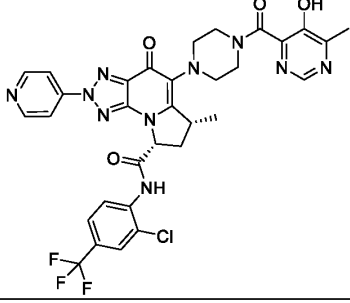
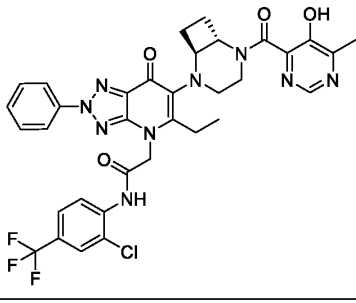
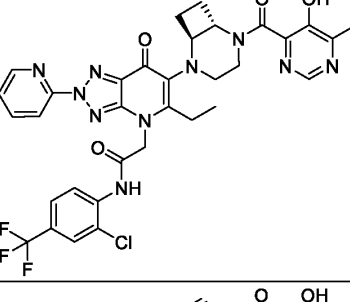
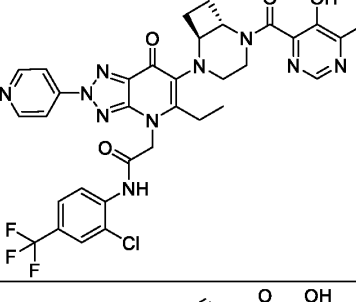
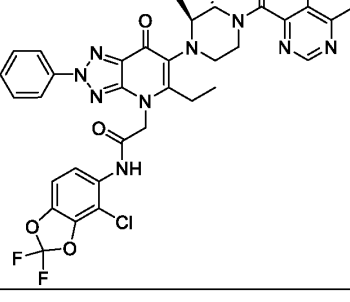
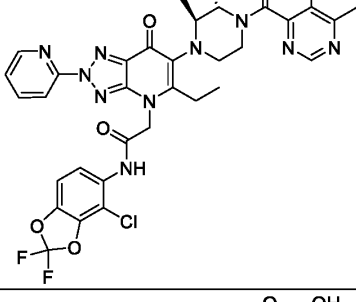
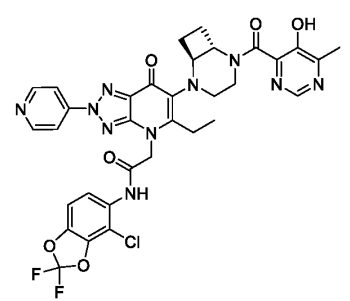
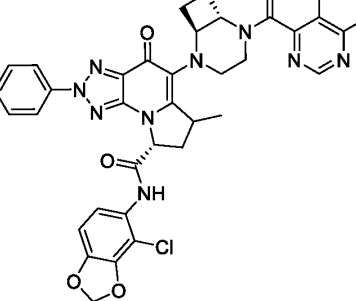
B1		B2	
B3		B4	
B5		B6	
B7		B8	
B9		B10	

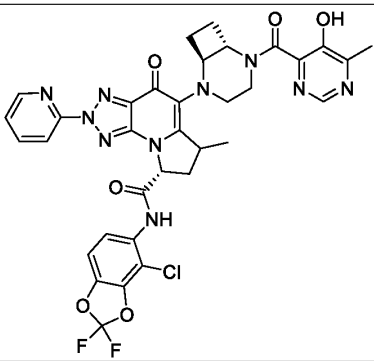
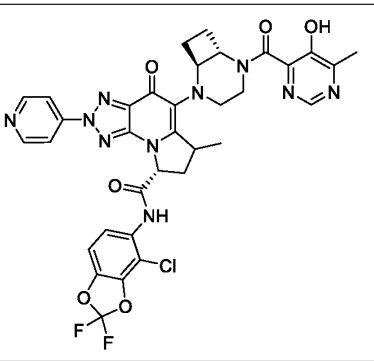
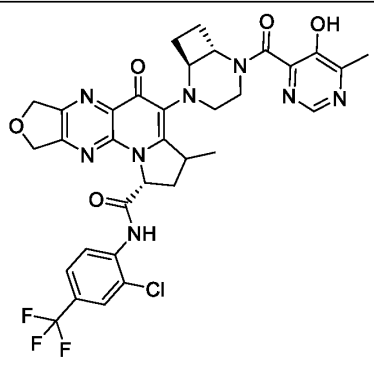
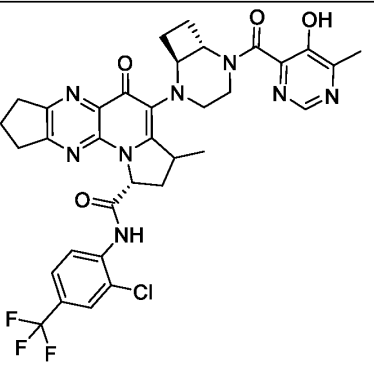
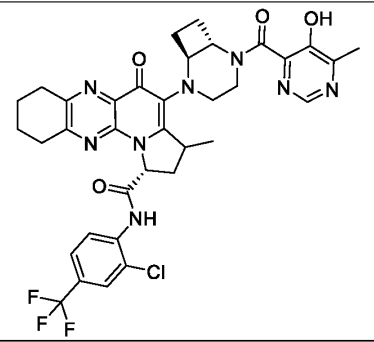
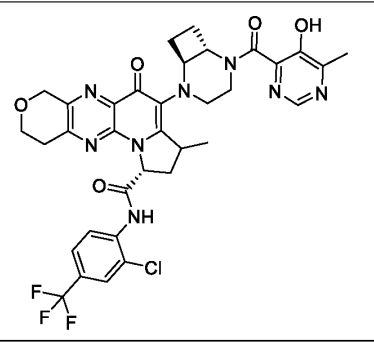
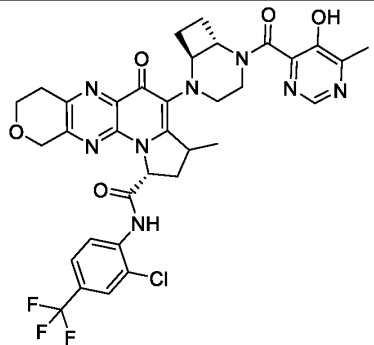
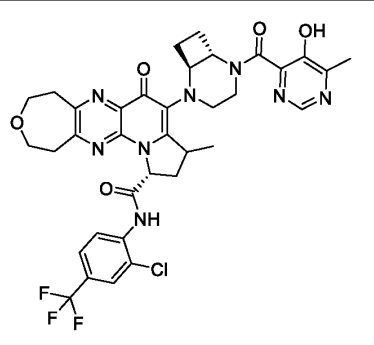
B11		B12	
B17		B18	
B19		B20	
B21		B22	
B23		B24	

B25		B26	
B27		B28	
B29		B30	
B31		B32	
B33		B34	

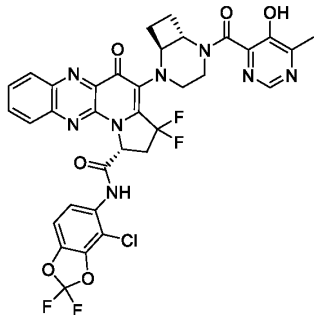
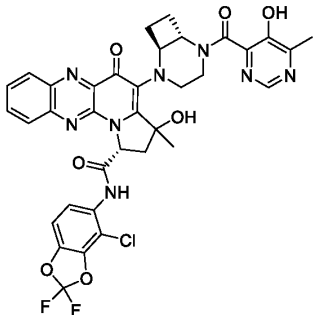
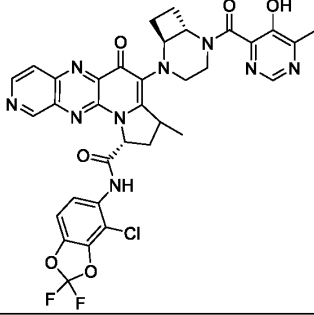
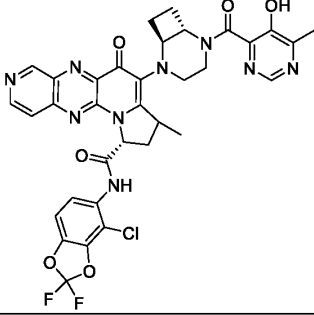
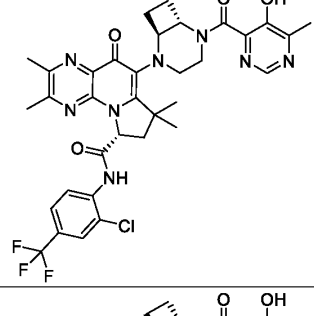
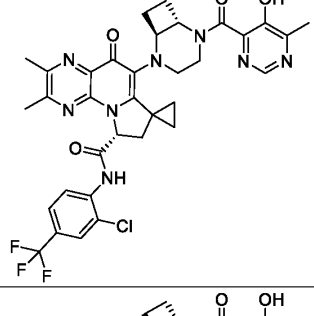
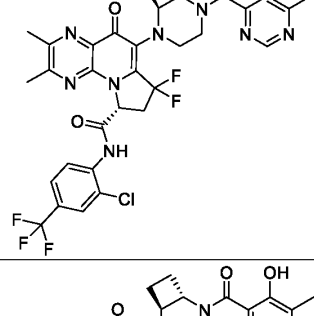
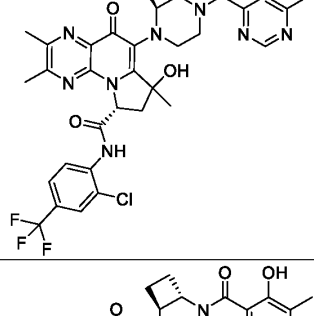
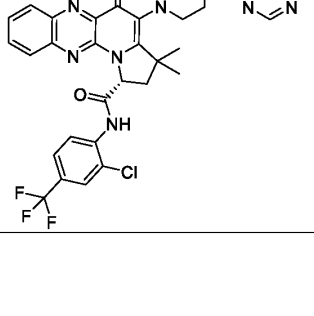
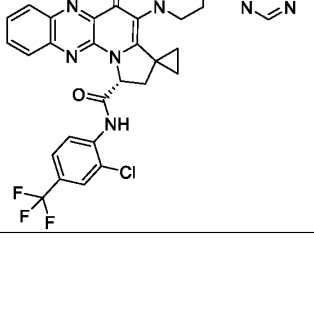
B35		B36	
B37		B38	
B39		B40	
B41		B42	

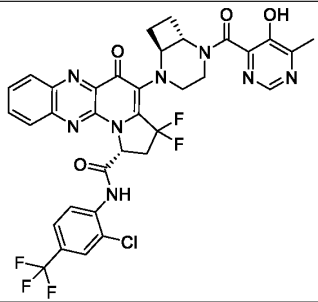
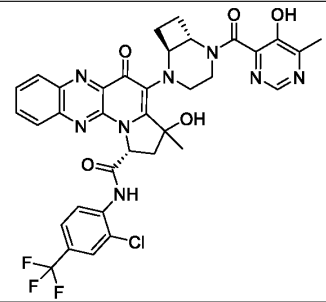
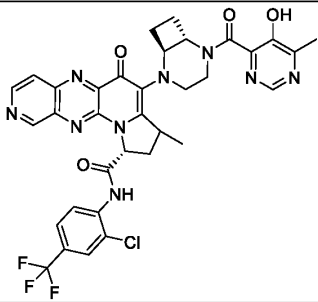
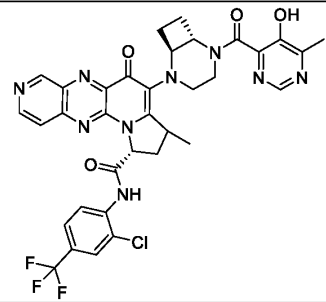
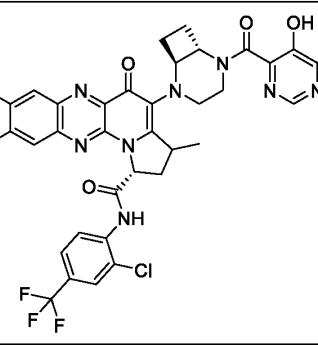
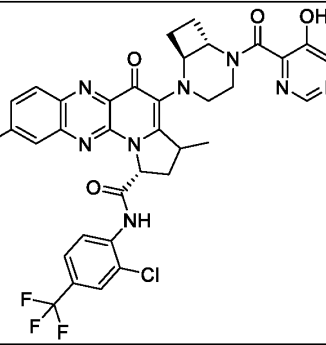
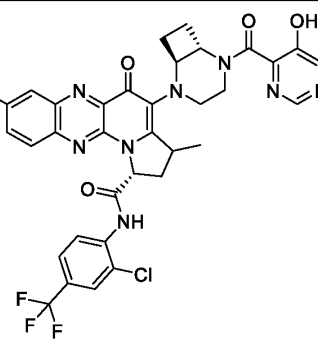
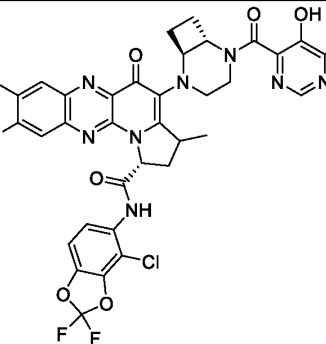
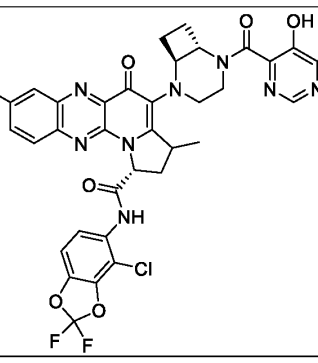
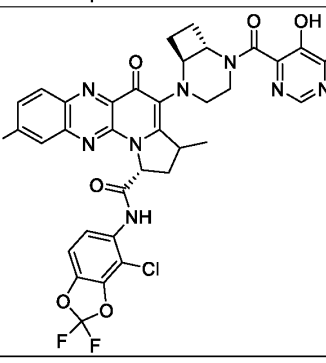
B43		B44	
B45		B46	
B47		B48	
B49		B50	
B51		B52	

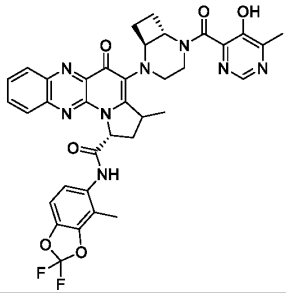
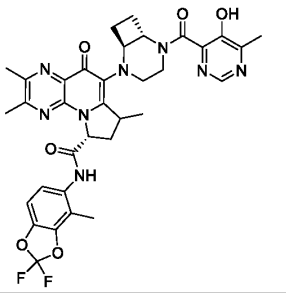
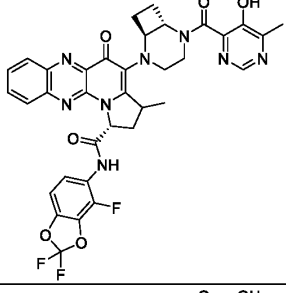
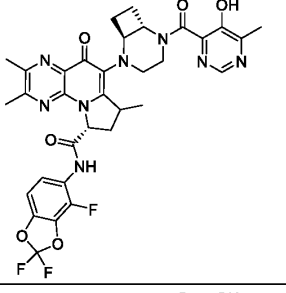
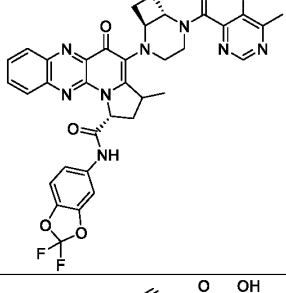
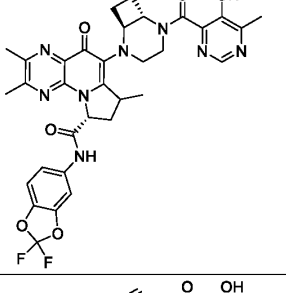
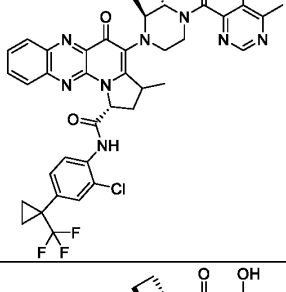
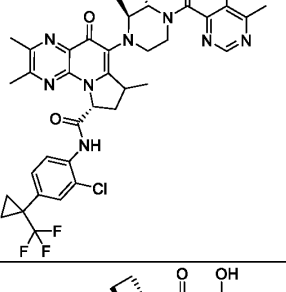
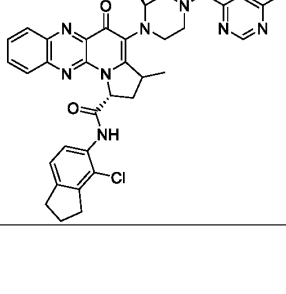
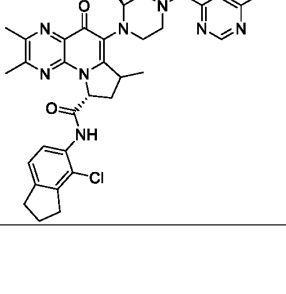
B53		B54	
B55		B56	
B57		B58	
B59		B60	
B61		B62	

B63		B64	
B65		B66	
B67		B68	
B69		B70	

B71		B72	
B73		B74	
B75		B76	
B77		B78	
B79		B80	

B81		B82	
B83		B84	
B85		B86	
B87		B88	
B89		B90	

B91		B92	
B93		B94	
B95		B96	
B97		B98	
B99		B100	

B101		B102	
B103		B104	
B105		B106	
B107		B108	
B109		B110	

B111		B112	
B113			

13. 药物组合物，其包含预防或治疗有效量的权利要求 1-12 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、代谢物、同位素标记的化合物或前药，以及药学上可接受的载体。

14. 权利要求 1-12 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、代谢物、同位素标记的化合物或前药或者权利要求 13 的药物组合物在制备用作 WRN 抑制剂的药物中的用途，优选地，所述药物用于预防或治疗癌症(优选地，所述癌症特征在于微卫星高度不稳定(MSI-H)或错配修复缺陷(dMMR))；优选地，所述癌症选自结直肠癌、胃癌、子宫内膜癌、子宫癌、肾上腺皮质癌、宫颈癌、食道癌、乳腺癌、肾癌、前列腺癌和卵巢癌。