

羰基桥连杂环类化合物、及其组合物与应用

技术领域

5 本发明属于药物化学领域，具体涉及一类羰基桥连杂环类化合物、其立体异构体、药学上可接受的盐，及其药物组合物和它们在治疗与受体相互作用蛋白 1 激酶（RIPK1）相关的自身免疫性疾病、肿瘤、炎症性疾病以及神经退行性疾病的药物制备中的应用。

背景技术

10 早期，人们认为细胞的死亡方式主要有两种，细胞凋亡（apoptosis）与细胞坏死（necrosis）。细胞凋亡是细胞为维持机体内环境稳定，由基因所控制的细胞自主有序的死亡，在生物体的进化、内环境的稳定以及系统发育中起着重要的作用。细胞坏死则是细胞受到物理、化学等环境因素的影响，如机械损伤、毒物、微生物、辐射等，引起的细胞死亡的病理过程。2005 年，Degterev A 等首次发现并报道了一种通过一系列生化分子调控的有序的细胞坏死过程，并命名为坏死性凋亡（Necroptosis，也称程序性坏死），该过程是一种用 TNF- α 、FasL 或者 TRAIL 等刺激死亡受体产生的程序性的细胞坏死，形态学上
15 表现出细胞肿胀、细胞体积增大、细胞器功能紊乱、细胞膜完整性受破坏、细胞内容物释放以及 ROS 的大量产生等。细胞坏死性凋亡最初被认为是宿主为了抵抗具有抗凋亡作用的病毒而进化产生的一种防御方式，但是后期发现伴随着坏死性凋亡的发生会导致炎症因子失衡，引起急性或慢性炎症性疾病。

受体相互作用蛋白 1 激酶（RIPK1）属于 TKL 家族丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶。RIPK 丝氨酸/苏氨酸激酶家族成员具有相同的 N-末端激酶结构域，但是具有不同的结合结构域。研究发现，受体相互作用
20 蛋白 1 可调控细胞凋亡过程。RIPK-1 的死亡结构域与 TNFR1、Fas、TRAILR1、TRAILR2 等死亡受体结合，它们也能与含有死亡结构域的其他蛋白结合，比如 TRADD、FADD 等，与后者结合是激活 caspase-8 以及诱导凋亡的必备条件。RIPK-1 中间结构为 RIPK 同型相互作用靶点，通过该位置 RIPK-1 能够与 RIPK-3 相互作用。Kelliher 等研究发现 RIPK-1 先天缺陷的小鼠因细胞的大量凋亡，出生后不到 3 天便死亡，这说明 RIPK-1 也参与调节细胞凋亡。另外，先天 RIPK-1 缺陷的细胞对 TNF 诱导的细胞死亡
25 相当敏感，或许是因为该种细胞不能有效的激活 NF- κ B。

另一方面，研究也发现 RIPK-1 以及 RIPK-3 也参与细胞的坏死性凋亡过程。大多数细胞类型中，死亡受体 TNFR1、Fas 以及 TRAILR 介导细胞凋亡。激活 TNFR1 能够通过 cIAP1 以及 cIAP2 触发 RIPK-1 的泛素化，泛素化的 RIPK-1 决定细胞下一步的去向是继续存活还是走向死亡。当细胞凋亡通路被泛
30 caspase 抑制剂 z-VAD-fmk 阻断后，细胞的死亡便走向坏死性凋亡。在该过程中，RIPK-1 的活性是关键因素，它受 FasL、TNF 以及 TRAIL 死亡受体调控。

最近的研究表面，坏死性凋亡过程与多种疾病相关，包括肿瘤、自身免疫性疾病、神经退行性疾病、炎症性疾病等等。由此可知，RIP 家族激酶与肿瘤、自身免疫性疾病、神经退行性疾病、炎症性疾病等多种疾病的发生有着密切的关系。

例如，在针对阿尔兹海默病的研究中，Claudia Balducci 等人研究发现，活化的小神经胶质细胞在阿

尔兹海默病的演化中扮演了重要的角色(Pharmacological Research. 2018; 130: 402-413)。同时,小神经胶质细胞高度表达 R1PK-1, R1PK-1 抑制剂在体外可以保护 A β 诱导的神经元死亡并降低小神经胶质细胞的增殖。而且,在阿尔兹海默样的大鼠模型中, R1PK-1 抑制剂可以改善其学习和记忆能力。除阿尔兹海默病外, R1PK-1 抑制剂也有望用于其他多种神经退行性疾病包括帕金森病、肌萎缩侧索硬化症和 Huntington 病等。

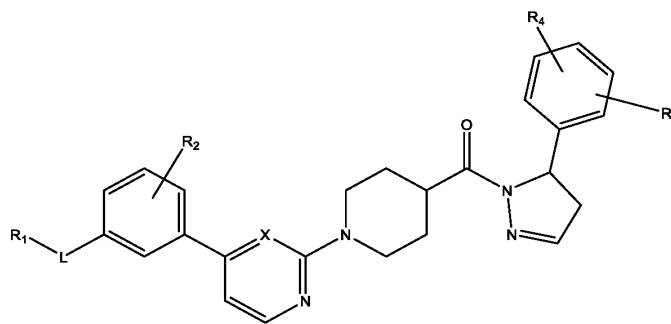
目前关于 RIPK-1 抑制剂的研究不是很多,只有少量进入了临床阶段的研究。亟需更多基于 RIPK-1 抑制剂的药品的研究和开发。另一方面,能够穿透血脑屏障的 RIPK-1 抑制剂更是少有研究。对于上文提及的阿尔兹海默病以及许多其他神经退行性疾病来说,药物穿透血脑屏障的能力对治疗效果至关重要。

另外，在现代的药物研发中，临床前动物试验是非常重要的环节，在研究初期通常通过大鼠或者小鼠进行试验。从转换医学的角度来看，动物模型及其结果与相应的人类疾病的病理生理和治疗，应该具有相应性和适应性。因此，需要开发的化合物在人与鼠之间的生物活性最好有较小的种属差异。GSK 在专利申请 WO018/092089 中公开了大量具有一定 RIPK-1 抑制活性的化合物，但是这些化合物对于鼠源细胞的抑制活性较差，不利于通过动物实验进行药物开发。

本申请提供了一类羰基桥连杂环类化合物, 表现出良好的 RIPK-1 抑制活性以及穿透血脑屏障的能力。值得强调的是此类化合物, 不仅对人源 RIPK-1 具有极强的抑制活性, 同时对鼠源 RIPK-1 也具有极强的抑制活性。换句话说, 本申请的化合物用动物实验的结果外推至人的疾病有一定的相似性和适应性, 有利于通过动物实验进行药物开发, 有望作为 RIPK-1 抑制剂应用于治疗肿瘤、自身免疫性疾病、神经退行性疾病和炎症性疾病的药物的制备中。

发明内容

本发明所提供式(I)表示的化合物,其药学上可接受的盐,或立体异构体,其可用于制备治疗或预防与RIPK1相关的疾病的药物。



式 (I)

式 (I) 中,

式 (I) 中, X 为 CH 或者 N;

L 为 O、S、NH、羰基、砷基或者亚砷基:

R_1 为 C_1 - C_{10} 烷基、 C_3 - C_8 环烷基、4-8 元杂脂环基、或者由 1 至 3 个选自羟基、 C_1 - C_6 烷氧基、氰基、 $-NR^aR^b$ 、 C_3 - C_8 环烷基氧基、 $-CONH-R_5$ 、 C_3 - C_8 环烷基、羟基和/或 C_1 - C_4 烷基取代 C_3 - C_8 环烷基、羧基、卤素、卤代 C_1 - C_6 烷氧基、 $-SO_2-R_5$ 、 $-SO-R_5$ 、 $-CO-R_5$ 、 C_2 - C_6 炔基、 C_2 - C_6 烯基、 C_1 - C_4 烷氧基 C_1 - C_6 烷氧基、4-8 元杂脂环基、氧代取代 4-8 元杂脂环基、羟基和/或 C_1 - C_4 烷基取代 4-8 元杂脂环基、 C_1 - C_6 烷硫基中的取代基所取代的 C_1 - C_{10} 烷基，

所述 4-8 元杂脂环基为含有 1-2 个选自 N、O、S 中的原子作为环原子的 4-8 元杂脂环基，

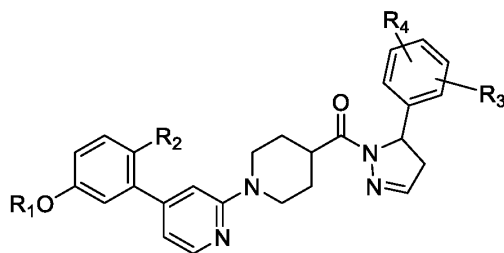
R_5 为氢、羟基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基 C_1 - C_6 烷基、羟基取代 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_8 环烷基、4-8 元杂脂环基取代 C_1 - C_6 烷基，

R^a 和 R^b 各自独立地为氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_1 - C_6 烷氧基取代 C_1 - C_6 烷基、羟基取代 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_8 环烷基 C_1 - C_6 烷基、4-8 元杂脂环基取代 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_3 烷硫基取代 C_1 - C_6 烷基、单或双 C_1 - C_3 烷基取代或非取代氨基取代的 C_1 - C_6 烷基；

R_2 为氢、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、卤素；

R_3 、 R_4 各自独立地为氢、卤素、甲基。

在一些实施方案中，优选地，所述化合物具有如下式 (II) 的结构：



式(II),

式 (II) 中，

R_1 为 C_1 - C_{10} 烷基、 C_3 - C_8 环烷基、4-8 元杂脂环基、或者由 1 至 3 个选自羟基、 C_1 - C_6 烷氧基、氰基、 $-NR^aR^b$ 、 C_3 - C_8 环烷基氧基、 $-CONH-R_5$ 、 C_3 - C_8 环烷基、羟基和/或 C_1 - C_4 烷基取代 C_3 - C_8 环烷基、羧基、卤素、卤代 C_1 - C_6 烷氧基、 $-SO_2-R_5$ 、 $-SO-R_5$ 、 $-CO-R_5$ 、 C_2 - C_6 炔基、 C_2 - C_6 烯基、 C_1 - C_4 烷氧基 C_1 - C_6 烷氧基、4-8 元杂脂环基、氧代取代 4-8 元杂脂环基、羟基和/或 C_1 - C_4 烷基取代 4-8 元杂脂环基、 C_1 - C_6 烷硫基中的取代基所取代的 C_1 - C_{10} 烷基，

所述 4-8 元杂脂环基为含有 1-2 个选自 N、O、S 中的原子作为环原子的 4-8 元杂脂环基，

R_5 为氢、羟基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基 C_1 - C_6 烷基、羟基取代 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_8 环烷基、4-8 元杂脂环基取代 C_1 - C_6 烷基，

R^a 和 R^b 各自独立地为氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_1 - C_6 烷氧基取代 C_1 - C_6 烷基、羟基取代 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_8 环烷基 C_1 - C_6 烷基、4-8 元杂脂环基取代 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_3 烷硫基取代 C_1 - C_6 烷基、单或双 C_1 - C_3 烷基取代或非取代氨基取代的 C_1 - C_6 烷基；

R_2 为氢、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、卤素；

R_3 、 R_4 各自独立地为氢、卤素、甲基。

在一些实施方案中，优选地， R_1 为 C_1 - C_8 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、4-6元杂脂环基、或者由1至3个选自羟基、 C_1 - C_3 烷氧基、氰基、 C_3 - C_6 环烷基氧基、 C_3 - C_6 环烷基、羟基和/或 C_1 - C_4 烷基取代 C_3 - C_6 环烷基、卤素、4-6元杂脂环基、氧代取代4-6元杂脂环基、羟基和/或 C_1 - C_4 烷基取代4-6元杂脂环基、 C_1 - C_3 烷硫基中的取代基所取代的 C_1 - C_8 烷基，

所述4-6元杂脂环基为含有1-2个选自N、O、S中的原子作为环原子的4-6元杂脂环基。

在一些实施方案中，优选地， R_1 为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、异戊基、己基、辛基、环丁基、环戊基、环己基、四氢呋喃-2-基、四氢呋喃-3-基、四氢吡喃-2-基、四氢吡喃-3-基、四氢吡喃-4-基、或者由1至3个选自羟基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、氰基、环丁基氧基、环戊基氧基、环己基氧基、环丁基、环戊基、环己基、4-羟基环己基、4-羟基-4-甲基环己基、氟、氯、四氢呋喃-2-基、四氢呋喃-3-基、四氢吡喃-2-基、四氢吡喃-3-基、四氢吡喃-4-基、吡咯烷-1-基、吡咯烷-2-基、哌啶-1-基、哌啶-4-基、吗啉基、硫代吗啉基、1-甲基-吡咯烷-2-基、1-甲基-哌啶-4-基、甲硫基、乙硫基、丙硫基、异丙硫基中的取代基所取代的 C_1 - C_8 烷基。

在一些实施方案中，更优选地， R_1 为甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、羟乙基、羟丙基、羟丁基、羟戊基、羟己基、甲氧基乙基、甲氧基丙基、甲氧基丁基、甲氧基戊基、甲氧基己基、四氢吡喃-4-基、4-甲基-4-羟基戊基、四氢吡喃-4-基乙基、四氢吡喃-4-基甲基、四氢吡喃-4-基丙基、四氢吡喃-4-基丁基、3-甲基-3-羟基丁基、2-甲基-2-羟基丙基、5-甲基-5-羟基己基、氟丙基、氟乙基、2,2-二氟-3-羟基-丙基。

在一些实施方案中， R_1 为被1-羟基环丙基、1-羟基环丁基、1-羟基环戊基或1-羟基环己基所取代的 C_1 - C_8 烷基；

更优选地， R_1 为1-羟基环丙基甲基、1-羟基环丁基甲基。

在一些实施方案中，更优选地， R_1 为羟基和/或卤素取代 C_1 - C_6 烷基；最优选地， R_1 为羟乙基、羟丙基、羟丁基、羟戊基、羟己基、2-甲基-2-羟基丙基、3-甲基-3-羟基丁基、4-甲基-4-羟基戊基、5-甲基-5-羟基己基、氟丙基、氟乙基、2,2-二氟-3-羟基-丙基。

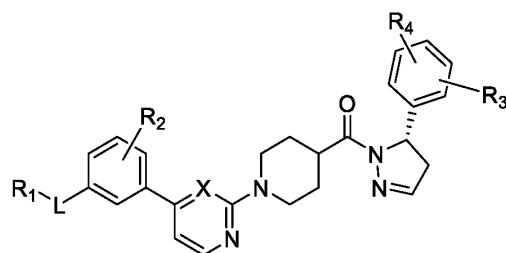
在一些实施方案中，优选地， R_2 为氢、甲基、甲氧基、氟、氯、溴；

更优选地， R_2 为氟。

在一些实施方案中，优选地， R_3 、 R_4 各自独立地为氢、氟、氯、甲基；

更优选地， R_3 、 R_4 各自独立地为氟。

在一些实施方案中，优选地，所述化合物具有如下式(III)的结构：



式 (III),

其中, X 为 CH 或者 N;

L 为 O、S、NH、羰基、砷基或者亚砷基;

R_1 为 C_1 - C_{10} 烷基、 C_3 - C_8 环烷基、4-8 元杂脂环基、或者由 1 至 3 个选自羟基、 C_1 - C_6 烷氧基、氰基、 $-NR^aR^b$ 、 C_3 - C_8 环烷基氧基、 $-CONH-R_5$ 、 C_3 - C_8 环烷基、羟基和/或 C_1 - C_4 烷基取代 C_3 - C_8 环烷基、羧基、卤素、卤代 C_1 - C_6 烷氧基、 $-SO_2-R_5$ 、 $-SO-R_5$ 、 $-CO-R_5$ 、 C_2 - C_6 炔基、 C_2 - C_6 烯基、 C_1 - C_4 烷氧基 C_1 - C_6 烷氧基、4-8 元杂脂环基、氧代取代 4-8 元杂脂环基、羟基和/或 C_1 - C_4 烷基取代 4-8 元杂脂环基、 C_1 - C_6 烷硫基中的取代基所取代的 C_1 - C_{10} 烷基,

所述 4-8 元杂脂环基为含有 1-2 个选自 N、O、S 中的原子作为环原子的 4-8 元杂脂环基,

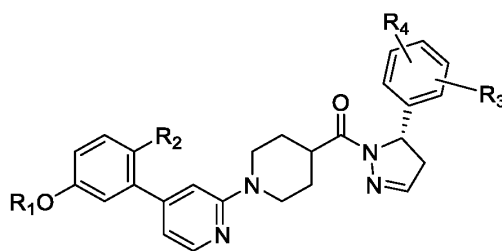
R_5 为氢、羟基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基 C_1 - C_6 烷基、羟基取代 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_8 环烷基、4-8 元杂脂环基取代 C_1 - C_6 烷基,

R^a 和 R^b 各自独立地为氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_1 - C_6 烷氧基取代 C_1 - C_6 烷基、羟基取代 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_8 环烷基 C_1 - C_6 烷基、4-8 元杂脂环基取代 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_3 烷硫基取代 C_1 - C_6 烷基或者单或双 C_1 - C_3 烷基取代或非取代氨基取代的 C_1 - C_6 烷基;

R_2 为氢、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、卤素;

R_3 、 R_4 各自独立地为氢、卤素、甲基。

在一些实施方案中, 优选地, 所述化合物具有如下式 (IV) 的结构:



式 (IV),

其中, R_1 为 C_1 - C_{10} 烷基、 C_3 - C_8 环烷基、4-8 元杂脂环基、或者由 1 至 3 个选自羟基、 C_1 - C_6 烷氧基、氰基、 $-NR^aR^b$ 、 C_3 - C_8 环烷基氧基、 $-CONH-R_5$ 、 C_3 - C_8 环烷基、羟基和/或 C_1 - C_4 烷基取代 C_3 - C_8 环烷基、羧基、卤素、卤代 C_1 - C_6 烷氧基、 $-SO_2-R_5$ 、 $-SO-R_5$ 、 $-CO-R_5$ 、 C_2 - C_6 炔基、 C_2 - C_6 烯基、 C_1 - C_4 烷氧基 C_1 - C_6 烷氧基、4-8 元杂脂环基、氧代取代 4-8 元杂脂环基、羟基和/或 C_1 - C_4 烷基取代 4-8 元杂脂环基、 C_1 - C_6 烷硫基中的取代基所取代的 C_1 - C_{10} 烷基,

所述 4-8 元杂脂环基为含有 1-2 个选自 N、O、S 中的原子作为环原子的 4-8 元杂脂环基,

R_5 为氢、羟基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基 C_1 - C_6 烷基、羟基取代 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_8 环烷基、4-8 元杂脂环基取代 C_1 - C_6 烷基,

R^a 和 R^b 各自独立地为氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_1 - C_6 烷氧基取代 C_1 - C_6 烷基、羟基取代 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_8 环烷基 C_1 - C_6 烷基、4-8 元杂脂环基取代 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_3 烷硫基取代 C_1 - C_6 烷基或者单或双 C_1 - C_3 烷基取代或非取代氨基取代的 C_1 - C_6 烷基;

R₂为氢、C₁-C₃烷基、C₁-C₃烷氧基、卤素；

R₃、R₄各自独立地为氢、卤素、甲基。

5 在一些实施方案中，优选地，R₁为C₁-C₈烷基、C₃-C₆环烷基、4-6元杂脂环基、或者由1至3个选自羟基、C₁-C₃烷氧基、氰基、C₃-C₆环烷基氧基、C₃-C₆环烷基、羟基和/或C₁-C₄烷基取代C₃-C₆环烷基、卤素、4-6元杂脂环基、氧代取代4-6元杂脂环基、羟基和/或C₁-C₄烷基取代4-6元杂脂环基、C₁-C₃烷硫基中的取代基所取代的C₁-C₈烷基，

所述4-6元杂脂环基为含有1-2个选自N、O、S中的原子作为环原子的4-6元杂脂环基。

10 在一些实施方案中，优选地，R₁为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、异戊基、己基、辛基、环丁基、环戊基、环己基、四氢呋喃-2-基、四氢呋喃-3-基、四氢吡喃-2-基、四氢吡喃-3-基、四氢吡喃-4-基、或者由1至3个选自羟基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、氰基、环丁基氧基、环戊基氧基、环己基氧基、环丁基、环戊基、环己基、4-羟基环己基、4-羟基-4-甲基环己基、氟、氯、四氢呋喃-2-基、四氢呋喃-3-基、四氢吡喃-2-基、四氢吡喃-3-基、四氢吡喃-4-基、吡咯烷-1-基、吡咯烷-2-基、哌啶-1-基、哌啶-4-基、吗啉基、硫代吗啉基、1-甲基-吡咯烷-2-基、1-甲基-哌啶-4-基、甲硫基、乙硫基、丙硫基、异丙硫基中的取代基所取代的C₁-C₈烷基。

15 在一些实施方案中，更优选地，R₁为甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、羟乙基、羟丙基、羟丁基、羟戊基、羟己基、甲氧基乙基、甲氧基丙基、甲氧基丁基、甲氧基戊基、甲氧基己基、四氢吡喃-4-基、4-甲基-4-羟基戊基、四氢吡喃-4-基乙基、四氢吡喃-4-基甲基、四氢吡喃-4-基丙基、四氢吡喃-4-基丁基、3-甲基-3-羟基丁基、2-甲基-2-羟基丙基、5-甲基-5-羟基己基、氟丙基、氟乙基、2,2-二氟-3-羟基-丙基。

20 在一些实施方案中，R₁为被1-羟基环丙基、1-羟基环丁基、1-羟基环戊基或1-羟基环己基所取代的C₁-C₈烷基；

更优选地，R₁为1-羟基环丙基甲基、1-羟基环丁基甲基。

25 在一些实施方案中，更优选地，R₁为羟基和/或卤素取代C₁-C₆烷基；最优选地，R₁为羟乙基、羟丙基、羟丁基、羟戊基、羟己基、2-甲基-2-羟基丙基、3-甲基-3-羟基丁基、4-甲基-4-羟基戊基、5-甲基-5-羟基己基、氟丙基、氟乙基、2,2-二氟-3-羟基-丙基。

在一些实施方案中，优选地，R₂为氢、甲基、甲氧基、氟、氯、溴；

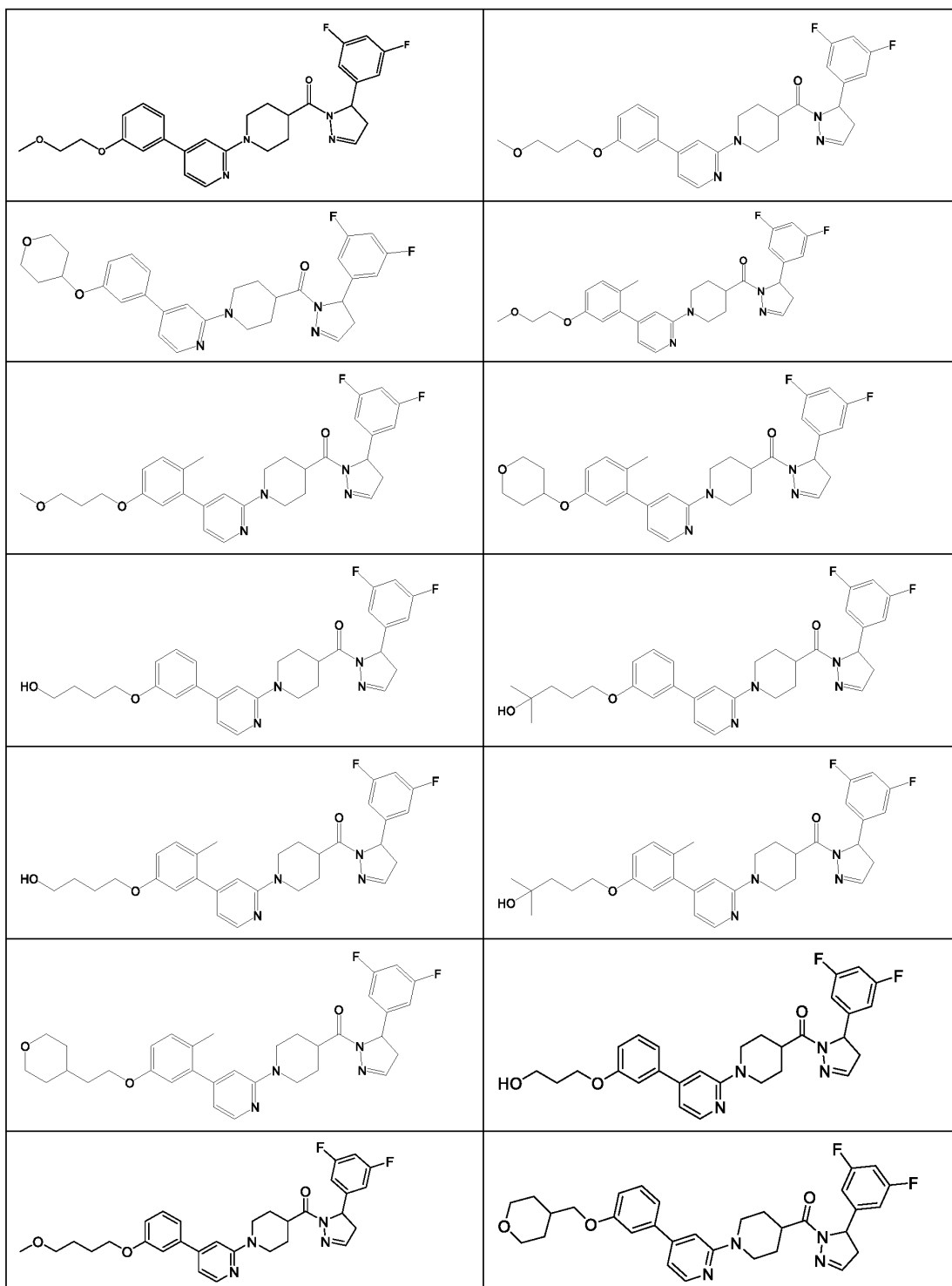
更优选地，R₂为氟。

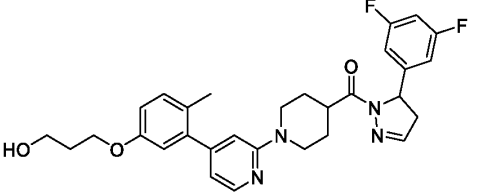
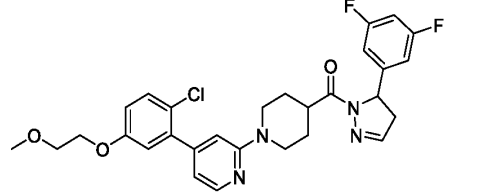
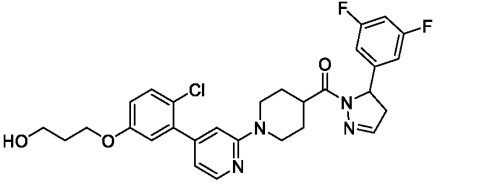
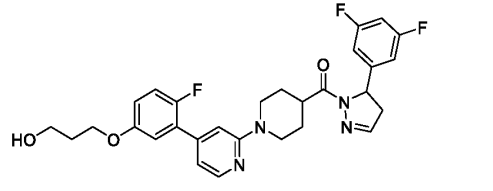
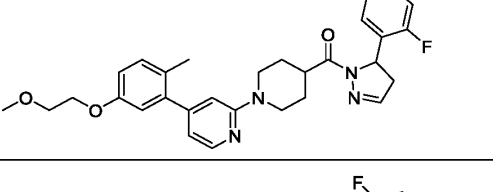
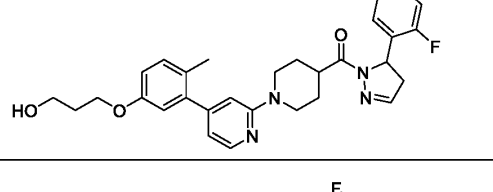
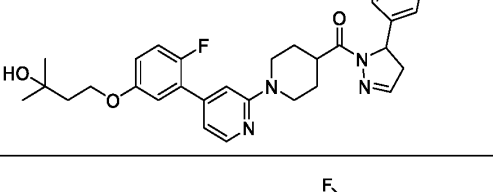
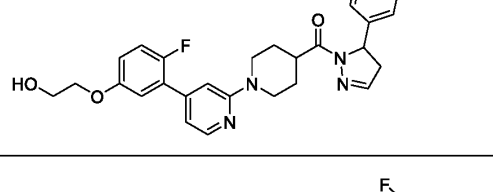
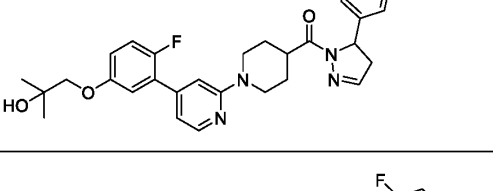
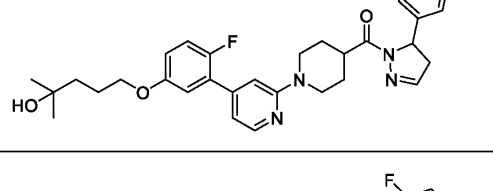
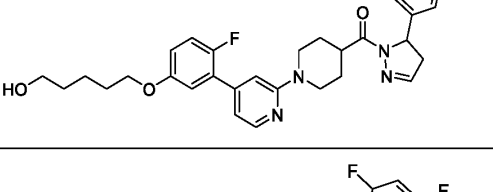
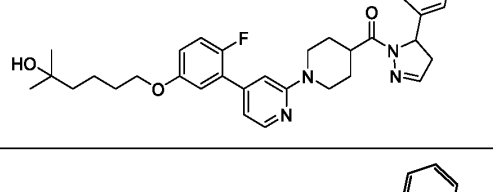
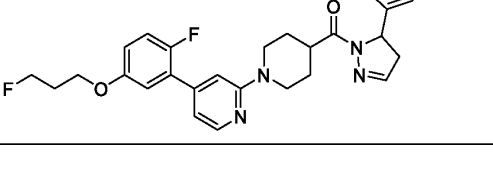
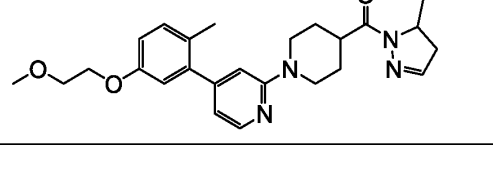
在一些实施方案中，优选地，R₃、R₄各自独立地为氢、氟、氯、甲基；

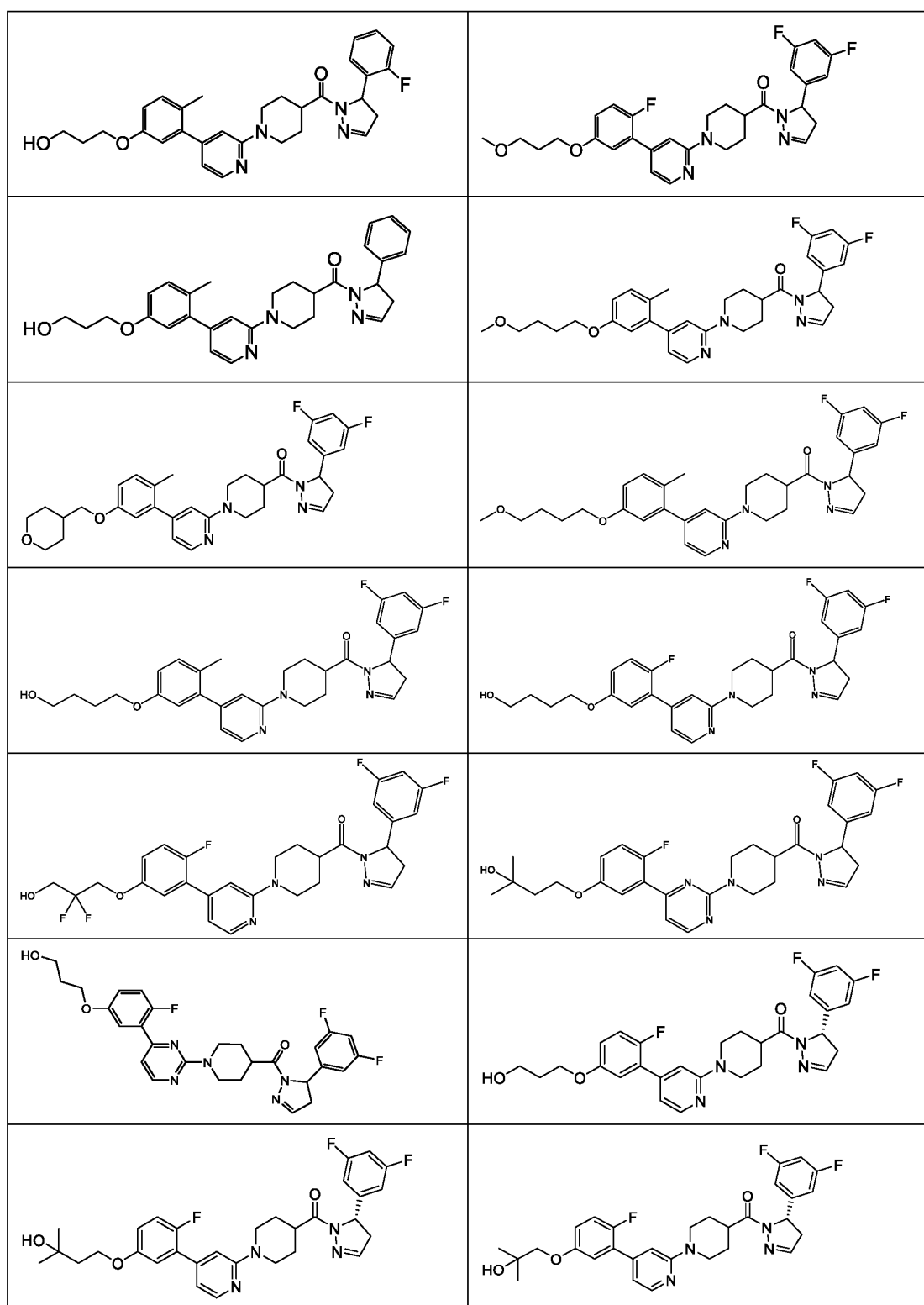
更优选地，R₃、R₄各自独立地为氟。

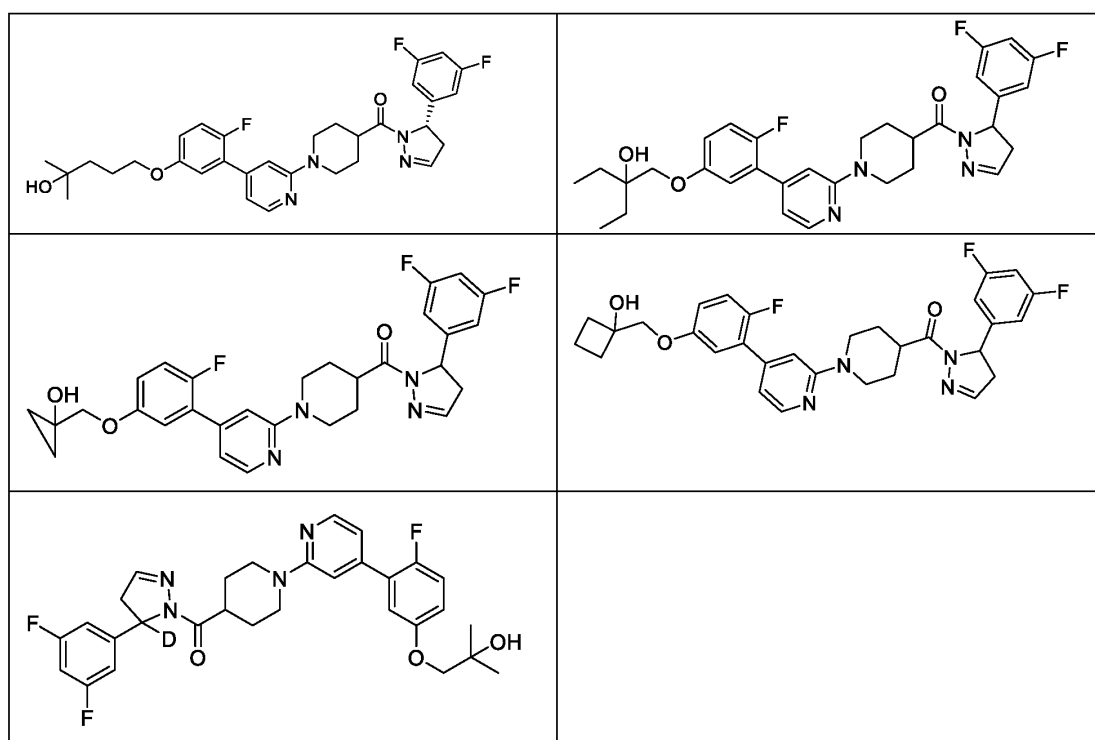
30 在一些实施方案中，本申请的化合物为前述化合物的氘代化合物，更优选地为前述结构式(I)-(IV)中任一项中吡啶基5位被氘代的化合物。

本申请的典型化合物如下所示：







根据本申请的一些实施方案，所述化合物的药学上可接受的盐为选自所述化合物的盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、高氯酸盐、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐、甲酸盐、乙酸盐、丙酸盐、羟基乙酸盐、乳酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、苹果酸盐、柠檬酸盐、富马酸盐、葡萄糖酸盐、安息香酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、羟乙基磺酸盐、苯磺酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、2-萘磺酸盐、对甲苯磺酸盐、环己氨基磺酸盐、水杨酸盐、己糖酸盐、三氟乙酸盐、铝盐、钙盐、氯普鲁卡因盐、胆碱盐、二乙醇胺盐、乙二胺盐、锂盐、镁盐、钾盐、钠盐和锌盐中的一种或多种。

本发明的另一方面涉及所述的化合物、其药学上可接受的盐、立体异构体、溶剂化物、或氘代物在制备治疗与 **RIPK1** 相关疾病的药物中的应用，其中，所述与 **RIPK1** 相关的疾病包括眼底疾病、干眼症、银屑病、白癜风、皮炎、斑秃、类风湿性关节炎、结肠炎、多重硬化、系统性红斑狼疮、克罗恩病、动脉粥样硬化、肺纤维化、肝纤维化、骨髓纤维化、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、乳腺癌、胰腺癌、神经胶质瘤、胶质母细胞瘤、卵巢癌、子宫颈癌、结肠直肠癌、黑色素瘤、子宫内膜癌、前列腺癌、膀胱癌、白血病、胃癌、肝癌、胃肠间质瘤、甲状腺癌、慢性粒细胞白血病、急性髓细胞性白血病、非霍奇金淋巴瘤、鼻咽癌、食道癌、脑瘤、**B** 细胞和 **T** 细胞淋巴瘤、淋巴瘤、多发性骨髓瘤、胆道癌肉瘤、胆管癌、炎性肠病、溃疡性结肠炎、视网膜脱离、色素性视网膜炎、黄斑变性、胰腺炎、特应性皮炎、脊椎关节炎、痛风、**SoJIA**、干燥综合征、全身性硬皮病、抗磷脂综合征、血管炎、骨关节炎、非酒精性脂肪性肝炎、酒精性脂肪性肝炎、自身免疫性肝炎、自身免疫性肝胆疾病、原发性硬化性胆管炎、肾炎、乳糜泻、自身免疫 **ITP**、移植排斥、实体器官的缺血再灌注损伤、败血症、全身性炎症反应综合征、脑血管意外、心肌梗死、亨廷顿氏病、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、变应性疾病、哮喘、特应性皮炎、多发性硬化症、**I** 型糖尿病、韦格纳肉芽肿、肺结节病、白塞氏病、白细胞介素-1 转换酶相关的发热综

合征、慢性阻塞性肺病、肿瘤坏死因子受体相关的周期性综合症和牙周炎。

本发明的又一方面提供了一种药物组合物，该药物组合物包括本申请的酰胺基桥连杂环类化合物、其立体异构体、溶剂化物、药学上可接受的盐或氘代化合物，以及一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂。

5 根据本申请的一些实施方案，该药物组合物还可以包括一种或多种其他治疗剂。

本发明还涉及一种治疗 RIPK1 激酶介导的疾病或病症的方法，其包括对有需要的患者(人或其他哺乳动物，尤其是人) 给药治疗有效量的式(I)化合物或其盐，所述 RIPK1 激酶介导的疾病或病症包括前述提及的那些。

10 附图说明

图 1 示出了实施例 40 的化合物对 RIPK1 磷酸化抑制的 Western Blot 图片；

图 2 示出了实施例 40 的化合物对 RIPK1 磷酸化相对于 RIPK1 总蛋白的表达占比。

具体实施方式

15 除非另有说明，在本申请(包括说明书和权利要求书)中使用的以下术语具有下面给出的定义。在本申请中，除非另外说明，使用“或”或“和”意味着“和/或”。此外，术语“包括”以及其它形式的使用，例如“包含”、“含有”和“具有”，不是限制性的。本文使用的章节标题仅仅是为了组织的目的，而不应解释为对所述的主题的限制。

发明详述

20 除非有特殊说明，烷基表示具有指定数目碳原子的饱和直链、支链烃基，术语 C₁-C₁₀ 烷基表示含有 1 至 10 个碳原子的烷基部分，同理 C₁-C₃ 烷基表示含有 1 至 3 个碳原子的烷基部分，比如，C₁-C₆ 烷基包括甲基、乙基、丙基、异丙基、n-丁基、异丁基、仲-丁基、叔-丁基、n-戊基、3-(2-甲基)丁基、2-戊基、2-甲基丁基、新戊基、n-己基、2-己基和 2-甲基戊基等。

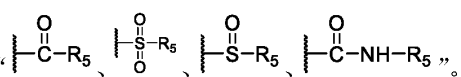
25 当取代基术语例如“烷基”与其它取代基术语组合使用时，例如在术语“C₁-C₃ 烷氧基 C₁-C₆ 烷硫基”或“羟基取代 C₁-C₁₀ 烷基”中，该连接取代基术语(例如烷基或烷硫基)旨在包含二价的部分，其中连接点通过所述连接取代基。“C₁-C₃ 烷氧基 C₁-C₆ 烷硫基”的实例包括但不限于甲氧基甲硫基、甲氧基乙硫基和乙氧基丙硫基等。“羟基取代 C₁-C₁₀ 烷基”的实例包括但不限于羟基甲基、羟基乙基和羟基异丙基等。

30 烷氧基由先前描述的直链或支链烷基与-O-形成的烷基-O-基团，例如，甲氧基、乙氧基等等。类似的，烷硫基由先前描述的直链或支链烷基与-S-形成的烷基-S-基团，例如，甲硫基，乙硫基等等。

烯基和炔基包括直链、支链烯基或炔基，术语 C₂-C₆ 烯基或者 C₂-C₆ 炔基表示具有至少一个烯基或炔基的直链或支链烃基。

35 术语“卤代 C₁-C₁₀ 烷基”表示在包括 1 到 10 个碳原子的烷基部分的一个或多个碳原子上具有一个或多个可以相同或不同的卤素原子的基团。“卤代 C₁-C₁₀ 烷基”的实例可以包括但不限于-CF₃(三氟甲基)、-CCl₃(三氯甲基)、1,1-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基和六氟异丙基等。类似的，术语“卤代 C₁-C₁₀ 烷氧基”表示由所述的卤代 C₁-C₁₀ 烷基与-O-形成的卤代烷基-O-基团，可以为例如三氟甲氧基、三氯甲氧基等等。

术语“C₁-C₃ 酰基”包括甲酰基 (-CHO)、乙酰基 (CH₃CO-)、乙酰基 (C₂H₅CO-)。

术语“-CO-R₅、-SO₂-R₅、-SO-R₅、-CONH-R₅”分别表示“”。

“环烷基”表示含有指定数目碳原子的非芳香的、饱和的、环状的烃基。例如，术语“(C3-C6) 环烷基”指的是具有 3-6 个环碳原子的非芳香的环状烃环。示例性的“(C3-C6) 环烷基”包括环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

5 术语“芳基”表示包含芳香的单环或双环烃原子团的基团或部分，其含有 6 到 12 个碳环原子且具有至少一个芳香环。“芳基”的实例为苯基、萘基、茚基和二氢茚基(茚满基)。通常，在本发明化合物中，芳基为苯基。

在这里使用的术语“杂脂环基”，除非有特殊说明，代表未被取代的或已被取代的稳定的 4 至 8 元非芳香的单环饱和环体系，它们由碳原子以及从 N, O, S 中选的 1 至 3 个杂原子组成，其中 N, S 杂原子可以被随意氧化，N 杂原子还可以被随意季铵化。这类杂环的例子包括但不限于氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、吡咯烷基、吡咯啉基、吡唑烷基、吡唑啉基、咪唑烷基、咪唑啉基、噁唑啉基、噁唑啉基、四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、1,3- 二氧杂环戊烷基、哌啶基、哌嗪基、四氢吡喃基、二氢吡喃基、四氢噻喃基、1,3- 二噁烷基、1,4- 二噁烷基、1,3- 氧硫杂环戊烷基、1,3- 氧硫杂环己烷基、1,3- 二噻烷基、1,4- 氧硫杂环戊烷基、1,4- 氧硫杂环己烷基、1,4- 二噻烷基、吗啉基、硫吗啉基。

在这里使用的术语“杂芳基”表示包含芳香的单环或双环原子团(其含有 5 到 10 个环原子)的基团或部分，其包括 1 到 3 个独立地选自氮、氧和硫的杂原子。该术语还包括双环杂芳基，其中含有与杂环烷基环部分耦合的芳基环部分，或者含有与环烷基环部分耦合的杂芳基环部分。除非有特别说明，代表未被取代或已被取代的稳定的 5 或 6 元单环芳香环体系，也可以代表未被取代或已被取代的 9 或 10 个环原子的苯稠杂芳环体系或二环杂芳环体系，它们由碳原子和由 1 至 3 个从 N, O, S 中选择的杂原子组成，其中 N, S 杂原子可以被氧化，N 杂原子还可以被季铵化。杂芳基可以和任何杂原子或碳原子连接组成一个稳定的结构。杂芳基的示例性实例包括但不限于呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、异噁唑基、吡啶基、氧代-吡啶基(吡啶基-N-氧化物)、哒嗪基、吡嗪基、嘧啶基、三嗪基、苯并呋喃基、异苯并呋喃基、2,3- 二氢苯并呋喃基、1,3- 苯并二氧杂环戊烯基、二氢苯并二氧杂环己烯基、苯并噻吩基、吲哚基、吲哚基、二氢吲哚基、苯并咪唑基、二氢苯并咪唑基、苯并噁唑基、二氢苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、二氢苯并异噻唑基、吲唑基、咪唑并吡啶基、吡唑并吡啶基、苯并三唑基、三唑并吡啶基、嘌呤基、喹啉基、四氢喹啉基、异喹啉基、四氢异喹啉基、喹喔啉基、噌啉基、酞嗪基、喹啉基、1,5- 二氮杂萘基、1,6- 二氮杂萘基、1,7- 二氮杂萘基、1,8- 二氮杂萘基和蝶啶基。

30 术语“羰基”指的是-C(O)-基。术语“卤素”和“卤”表示氯、氟、溴或碘取代基。“氧代”表示双键的氧部分；例如，如果直接连接到碳原子上形成一个羰基部分(C = O)。“羟基”旨在表示-OH 原子团。本文所用术语“氰基”是指基团-CN。

术语“各自独立地”是指当一个以上的取代基选自许多可能的取代基时，那些取代基可以相同或不同。

35 很清楚，式 I 的化合物、异构体、晶型或前药及其可药用盐可以存在溶剂化形式和非溶剂化形式。例如溶剂化形式可以是水溶形式。本发明包括所有这些溶剂化的和未溶剂化的形式。

本发明的化合物可能有不对称的碳原子，根据它们的理化差异，通过已知技术上已成熟的方法，比如，通过色谱或分步结晶法，这种非对映异构的混合物可以被分离成单一的非对映异构体。对映异构体

的分离可通过先用适当有旋光活性的化合物进行反应，把对映异构的混合物转化成非对映异构的混合物，分离非对映异构体，再把单一非对映异构体转化(水解)成相应的纯的对映异构体。所有这样的异构体，包括非对映异构体混合物和纯对映体被认为是该发明的一部分。

作为活性成分的本发明的化合物，以及制备该化合物的方法，都是本发明的内容。而且，一些化合物的晶型形式可以作为多晶体存在，这种形式也可以被包括在目前的发明里。另外，一些化合物可以和水（即水合物）或普通的有机溶剂一起形成溶剂化物，这种溶剂化物也被包括在此项发明的范畴内。

本发明的化合物可以以游离的形式用于治疗，或者在适当情况下以药学上可接受的盐或其它衍生物的形式用于治疗。如本文所用，术语“药学上可接受的盐”是指本发明的化合物的有机盐及无机盐，此盐适用于人类和低等动物，无过度毒性、刺激性、过敏反应等，具有合理的利益/风险比。胺，羧酸，磷酸盐，和其它类型的化合物的药学上可接受的盐在所属领域中是众所周知的。该盐可以由本发明的化合物与合适的游离碱或酸反应而成。包括但不限于，与无机酸如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸、高氯酸或与有机酸如乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸、丙二酸形成的盐，或通过使用本领域熟知的方法，例如离子交换法，来得到这些盐。其他药学上可接受的盐包括己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸盐、己酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、甲烷磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、过3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、硫酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一烷酸盐等。代表性的碱或碱土金属盐包括钠、锂、钾、钙、镁等。其他药学上可接受的盐包括适当的无毒的铵、季铵，和使用诸如卤离子、氢氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根，低级烷基磺酸盐和芳基磺酸盐形成的胺基阳离子。

本发明的药物组合物包含本文所述结构式(I)化合物或其药学上可接受的盐、激酶抑制剂（小分子，多肽，抗体等）、免疫抑制剂、抗癌药、抗病毒剂、抗炎剂、抗真菌剂、抗生素或抗血管过度增生化合物的另外的活性剂；以及任何药学上可接受的载体、佐剂或赋形剂。

本发明的化合物可以作为单独使用，也可以与一种或多种其它本发明的化合物或与一种或多种其它药剂联合使用。当联合给药时，治疗剂可以配制成同时给药或顺序地在不同的时间给药，或者所述治疗剂可以作为单一组合物给药。所谓“组合法”，指的是使用本发明的化合物与另一种药剂一起使用，给药方式为每种药剂同时共同给药或每种药剂顺序给药，无论哪种情况，目的都是要达到药物的最佳效果。共同给药包括同时递送剂型，以及每种化合物分别的单独剂型。因此，本发明的化合物的给药可以与已知的本领域的其他疗法同时使用，例如，在癌症治疗中使用放射治疗或细胞生长抑制剂、细胞毒性剂、其它抗癌剂等附加疗法来改善癌症症状。本发明并不限于给药的顺序；本发明的化合物可以先前施用，同时施用，或在其他抗癌剂或细胞毒性剂之后施用。

为了制备这一发明的药学成分，作为其活性成分的分子式(I)的一种或多种化合物或盐类可紧密的与药学载体混合在一起，这是根据传统的制药配料技术而进行的，其中的载体可根据按不同的给药方式（例如，口服或肠外给药）设计好的制备形式而采用多种多样的形式。适当的药学上可接受的载体在技术上是众所周知的。对一些这类药学可接受的载体的描述可以在《药学赋形剂手册》里找到，该书由

美国药学会和英国药学会联合出版。

本发明药物组合物可以有以下形式，比如说，适合口服给药，例如药片，胶囊，药丸，药粉，持续释放的形式，溶液或悬浮液；用于胃肠外注射如透明液，悬浮液，乳状液；或者用于局部用药如膏，霜；亦或作为栓剂用于直肠给药。药学成分也可以单位剂量的形式适合用于精确剂量的一次性给药。该药学成分将包括一种传统的药学载体或赋形剂以及根据目前的发明制成的作为活性成分的化合物，另外，也可以包括其他的医学或药制剂，载体，辅助剂，等等。

治疗性化合物也可给于哺乳动物而非人类。给一个哺乳动物所用的药物剂量将取决于该动物的种类以及它的疾病状况或其所处的失调状态。治疗性化合物可以以胶囊，大丸药，药片药水的形式喂给动物。也可以通过注射或灌输的方式让治疗性化合物进入动物体内。我们根据符合兽医实践标准的传统的方式制备好这些药物形式。作为一种可选择的方式，药学合成药可以同动物饲料混合在一起喂给动物，因此，浓缩的饲料添加剂或预拌和料可以备以混合普通的动物饲料。

本发明的又一目的是在于提供一种用于治疗有需要的受试者中癌症的方法，其包括给受试者施用含本发明的化合物的组合物的治疗有效量的一种方法。

本发明还包括本发明的化合物或其药学上可接受的衍生物的使用，制造用于治疗与 **RIPK1** 相关的疾病包括眼底疾病、干眼症、银屑病、白癜风、皮炎、斑秃、类风湿性关节炎、结肠炎、多重硬化、系统性红斑狼疮、克罗恩病、动脉粥样硬化、肺纤维化、肝纤维化、骨髓纤维化、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、乳腺癌、胰腺癌、神经胶质瘤、胶质母细胞瘤、卵巢癌、子宫颈癌、结肠直肠癌、黑色素瘤、子宫内膜癌、前列腺癌、膀胱癌、白血病、胃癌、肝癌、胃肠间质瘤、甲状腺癌、慢性粒细胞白血病、急性髓细胞性白血病、非霍奇金淋巴瘤、鼻咽癌、食道癌、脑瘤、B 细胞和 T 细胞淋巴瘤、淋巴瘤、多发性骨髓瘤、胆道癌肉瘤、胆管癌、炎性肠病、溃疡性结肠炎、视网膜脱离、色素性视网膜炎、黄斑变性、胰腺炎、特应性皮炎、脊柱关节炎、痛风、SoJIA、干燥综合征、全身性硬皮病、抗磷脂综合征、血管炎、骨关节炎、非酒精性脂肪性肝炎、酒精性脂肪性肝炎、自身免疫性肝炎、自身免疫性肝胆疾病、原发性硬化性胆管炎、肾炎、乳糜泻、自身免疫 ITP、移植排斥、实体器官的缺血再灌注损伤、败血症、全身性炎症反应综合征、脑血管意外、心肌梗死、亨廷顿氏病、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、变应性疾病、哮喘、特应性皮炎、多发性硬化症、I 型糖尿病、韦格纳肉芽肿、肺结节病、白塞氏病、白细胞介素-1 转换酶相关的发热综合征、慢性阻塞性肺病、肿瘤坏死因子受体相关的周期性综合征和牙周炎。

本发明还提供了制备相应化合物的方法，可以使用多种合成方法制备本文所述的化合物，包括下述实施例中所涉及的方法，本发明的化合物或者其药学上可接受的盐，异构体或水合物可以使用下述方法与有机化学合成领域已知的合成方法，或通过本领域技术人员理解对这些方法的变化方法合成，优选方法包括但不限于下述方法。

为了使本发明的目的、技术方案及优点更加清楚明白，以下结合具体实施例，对本发明进行进一步详细说明。应当理解，此处所描述的具体实施例仅用以解释本发明，并不用于限定本发明。实施例中未注明具体技术或条件的，按照本领域内的文献所描述的技术或条件或者按照产品说明书进行。所用试剂或仪器未注明生产厂商者，均为可以通过市购获得的常规产品。本文所使用的术语“和/或”包括一个或多个相关的所列项目的任意的和所有的组合。下面提供的实施例可以更好的说明本发明，除非特别说明，所有的温度为℃。本申请部分化合物的命名采用 chemdraw 生成后翻译为中文所得。

缩写

HATU – N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脒

DIEA – N,N-二异丙基乙胺

DMF – N,N-二甲基甲酰胺

DMSO – 二甲基亚砜

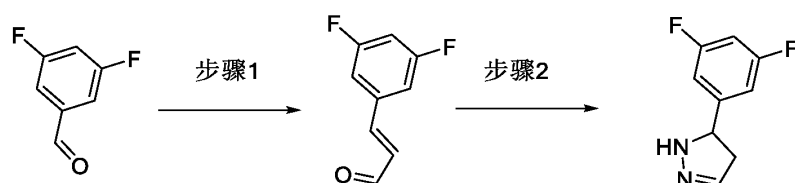
5 PE – 石油醚(沸点 60-90°C)

EA – 乙酸乙酯

化合物的合成

中间体 A 的制备

10 中间体 A-1 的合成



步骤 1): 将 3,5-二氟苯甲醛(30 g, 211.1 mmol)溶于 DMF 中, 常温搅拌下分批加入(三苯基亚正膦基)乙醛 (CAS 号 2136-75-6) (70.7 g, 232.2 mmol), 加热至 80°C 反应 15 小时。降至室温, 加水和乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤后干燥浓缩, 柱层析(洗脱剂: PE/EtOAc=100:0 至 100:10)纯化得到 3-(3,5-二氟苯基)丙烯醛 25.1 g, 收率 71%, MS:169[M+H]⁺;

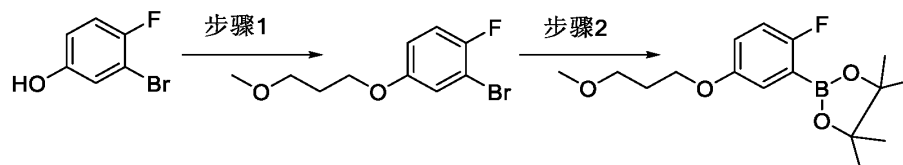
步骤 2): 把 N₂H₄·H₂O (7.15 g, 223.03 mmol)加入到乙醇(300 mL)中, 搅拌状态下, 加入醋酸(14.5 mL, 252 mmol), 升温至 40°C 后缓慢滴加 3-(3,5-二氟苯基)丙烯醛(25 g, 149 mmol)的乙醇(20 mL)溶液, 80°C 反应过夜。浓缩后由柱层析(洗脱剂: PE/EtOAc=100:0 至 3:1)纯化得到产物 20 g, 收率 74%, MS: 183[M+H]⁺;

20 由同样的方法合成如下中间体 A-2 和 A-3:

	结构	名称	MS ([M+H] ⁺)
A-2		5-(2-氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑	165
A-3		5-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑	147

表 1. 中间体 A-2 和 A-3 的结构、名称和表征数据

中间体 B-1 的合成: 2-(2-氟-5-(3-甲氧基丙氧基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷



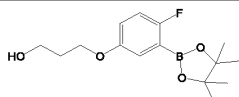
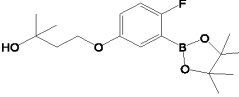
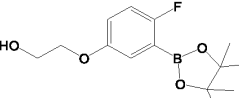
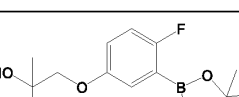
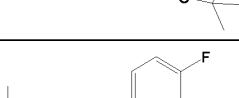
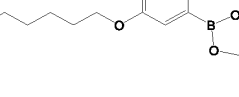
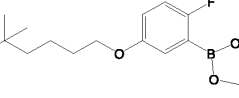
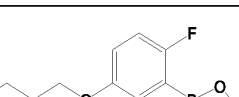
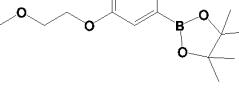
25 步骤 1): 将 3-溴-4-氟苯酚(330mg, 1.73mmol)、碳酸钾(718.98 mg, 5.20 mmol)、1-溴-3-甲氧基丙烷(540 mg, 3.50 mmol)置于 DMF (5 mL)中, 80°C 反应 2 小时。反应液加入水, EA 萃取三次, 有机相经饱和食

盐水洗涤后用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 粗产物经薄层色谱纯化 (以 PE:EA=5:1 为流动相), 得到 2-溴-1-氟-(4-甲氧基丙基)苯醚 (421 mg, 93% yield);

- 5 步骤 2): 将 2-溴-1-氟-(4-甲氧基丙基)苯醚(421 mg, 1.60 mmol)、频哪醇酯(815 mg, 3.21 mmol)、KOAc(472 mg, 4.81 mmol)、Pd(dppf)Cl₂(235 mg, 321 μmol)加于 1,4-二氧六环(10 mL)中, 氩气保护条件下, 100°C 反应 16 小时。反应液加水稀释后用乙酸乙酯萃取, 有机相经饱和食盐水洗后用无水硫酸钠干燥, 过滤减压浓缩, 柱层析纯化 (以 PE:EA=5:1 为流动相), 得到 2-(2-氟-5-(3-甲氧基丙氧基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷 395mg, 收率 80%。

由同样的方法合成如下中间体 B-2——B-30:

编号	结构	名称
B-2		2-(3-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷
B-3		3-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯氧基)丙-1-醇
B-4		2-(3-(3-甲氧基丙氧基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷
B-5		4-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯氧基)丁-1-醇
B-6		2-(3-(4-甲氧基丁氧基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷
B-7		2-甲基-5-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯氧基)戊-2-醇
B-8		4,4,5,5-四甲基-2-(3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)苯基)-1,3,2-二氧杂硼烷
B-9		4,4,5,5-四甲基-2-(3-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)苯基)-1,3,2-二氧杂硼烷
B-10		2-(2-氯-5-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷
B-11		3-(4-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯氧基)丙-1-醇

B-12		3-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯氧基)丙-1-醇
B-13		4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯氧基)-2-甲基丁-2-醇
B-14		2-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯氧基)乙-1-醇
B-15		1-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯氧基)-2-甲基丙-2-醇
B-16		5-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯氧基)-2-甲基戊-2-醇
B-17		5-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯氧基)戊-1-醇
B-18		6-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯氧基)-2-甲基己-2-醇
B-19		2-(2-氟-5-(3-氟丙氧基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷
B-20		2-(5-(2-甲氧基乙氧基)-2-甲基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷
B-21		2-(5-(3-甲氧基丙氧基)-2-甲基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷
B-22		4-(4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯氧基)丁-1-醇

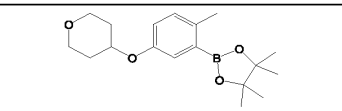
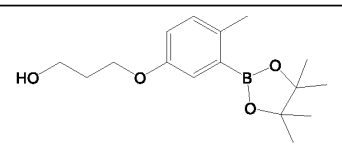
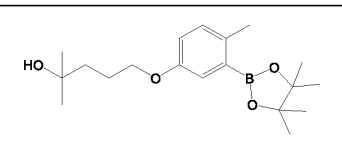
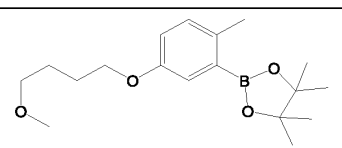
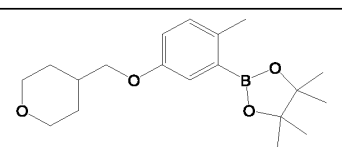
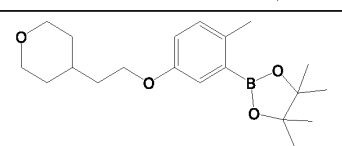
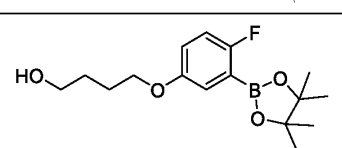
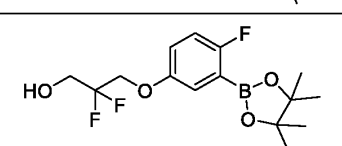
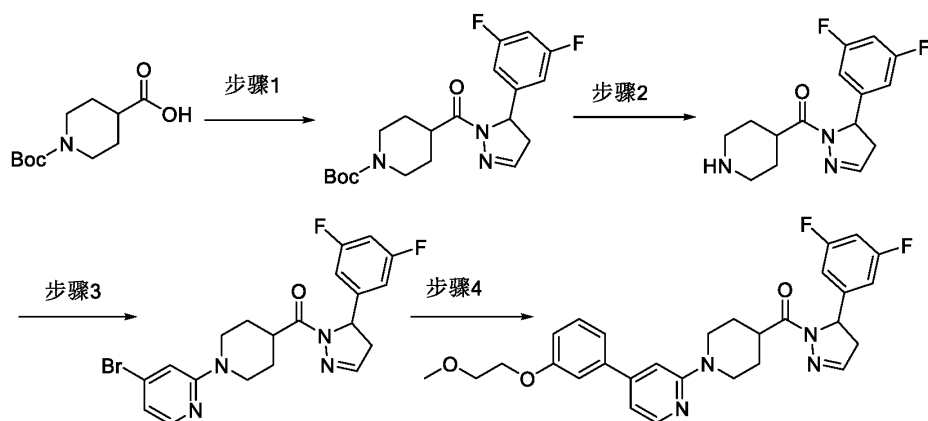
B-23		4,4,5,5-四甲基-2-(2-甲基-5-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)苯基)-1,3,2-二氧杂硼烷
B-24		3-(4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯氧基)丙-1-醇
B-25		2-甲基-5-(4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯氧基)戊-2-醇
B-26		2-(5-(4-甲氧基丁氧基)-2-甲基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷
B-27		4,4,5,5-四甲基-2-(2-甲基-5-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)苯基)-1,3,2-二氧杂硼烷
B-28		4,4,5,5-四甲基-2-(2-甲基-5-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙氧基)苯基)-1,3,2-二氧杂硼烷
B-29		4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯氧基)丁-1-醇
B-30		2,2-二氟-3-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯氧基)丙-1-醇

表 2. 中间体 B-2——B-30 的结构和名称

实施例

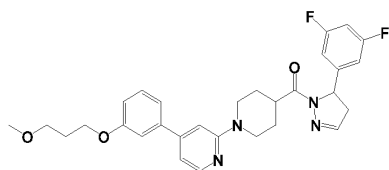
实施例 1: (5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)(1-(4-(3-(2-甲氧基乙氧基)苯基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)甲酮

5

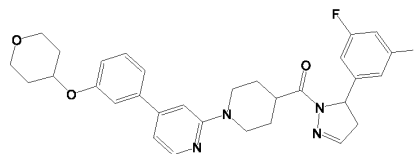


- 步骤 1): 将 1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-羧酸(24g, 105mmol)、中间体 A-1 (5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑) (21.9g, 120 mmol)、HATU(39.9 g, 105 mmol)、DIEA (27.1 g, 210 mmol)加入 DMF (150 mL)中, 氩气保护条件下, 25℃反应 1 小时。反应液使用二氯甲烷稀释, 经饱和食盐水洗涤后用无水硫酸钠干燥, 之后过滤减压浓缩, 得到的产物进一步用柱层析纯化, 最终得到 33.0 g, 收率 80%。MS: 394[M+H]⁺;
- 步骤 2): 将 4-[3-(3,5-二氟苯基)-3,4-二氢吡唑-2-羰基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(26 g, 66.09 mmol)溶于 1,4-二氧六环(60 mL)中, 然后加入盐酸(4 M 的 1,4-二氧六环溶液体系, 82.61 mL)溶液, 室温搅拌过夜, 反应完成后抽滤, 固体溶于甲醇中, 然后加入碳酸钠固体, 调至 pH 为 8, 搅拌 30 分钟, 然后加乙酸乙酯稀释, 抽滤, 固体用乙酸乙酯洗两次, 滤液旋干, 柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇/三乙胺=500/100/5)得 15.5 g, 收率 80%。MS: 294[M+H]⁺;
- 步骤 3): 将(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)(哌啶-4-基)甲酮(3.0 g, 10 mmol), 2-氟-4-溴吡啶(3.5 g, 20 mmol)和三乙胺(3.05 g, 30 mmol)的 DMSO(20 ml)溶液加热至 80℃反应 16 小时, 冷却后加入乙酸乙酯稀释, 水洗, 干燥, 浓缩, 柱层析纯化得到黄色固体产物 3.93 g, 收率 88%, MS: 449, 451[M+H]⁺;
- 步骤 4): (1-(4-溴吡啶-2-基)哌啶-4-基)(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)甲酮 (450mg, 1mmol)、中间体 B-2(2-(3-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷)(250mg, 1mmol)、碳酸钾 (210mg, 2mmol)和 Pd(PPh₃)₄ (58mg, 0.05mmol)溶于 1,4-二氧六环(8 mL)和水(0.8 mL)的混合溶剂中, 氩气保护条件下升温至 80℃搅拌反应 5 小时。反应液过滤, 浓缩, 柱层析纯化(流动相: PE/EtOAc)最终得到黄色固体产物 130 mg。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.14 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.38 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.33 – 7.22 (m, 3H), 7.12 – 7.10 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.93 – 6.80 (m, 3H), 5.34 (dd, *J* = 11.9, 4.9 Hz, 1H), 4.50 – 4.41 (m, 2H), 4.23 – 4.14 (m, 2H), 3.71 – 3.68 (m, 2H), 3.57 – 3.42 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.00 – 2.87 (m, 2H), 2.74 (dd, *J* = 19.0, 5.0 Hz, 1H), 1.90 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 1.76 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 1.58 – 1.54 (m, 2H)。MS: 521[M+H]⁺。

- 实施例 2: (5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)(1-(4-(3-(3-甲氧基丙氧基)苯基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)甲酮
- 采用与实施例 1 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第 4 步中用中间体 B-4 代替中间体 B-2 进行反应。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.14 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.38 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 19.0 Hz, 3H), 7.11 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.06 – 6.96 (m, 2H), 6.92 – 6.80 (m, 3H), 5.34 (dd, *J* = 12.0, 5.0 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 13.0 Hz, 2H), 4.10 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.50 – 3.48 (m, 4H), 3.26 (s, 3H), 2.92 (dd, *J* = 12.7, 9.5 Hz, 2H), 2.74 (dd, *J* = 19.0, 5.1 Hz, 1H), 2.03 – 1.86 (m, 3H), 1.76 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 1.65 – 1.48 (m, 2H)。MS: 535[M+H]⁺。



实施例 2



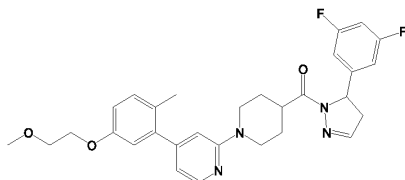
实施例 3

实施例 3: (5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡啶-1-基)(1-(4-(3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)苯基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)甲酮

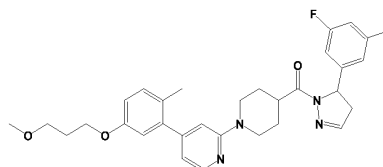
- 5 采用与实施例 1 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第 4 步中用中间体 B-8 代替中间体 B-2 进行反应。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.14 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J* = 8.9, 7.2 Hz, 1H), 7.32 – 7.22 (m, 3H), 7.16 – 7.00 (m, 3H), 6.92 – 6.79 (m, 3H), 5.34 (dd, *J* = 11.9, 4.9 Hz, 1H), 4.69 (dt, *J* = 8.7, 4.5 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 11.8 Hz, 2H), 3.86 (dt, *J* = 11.6, 4.4 Hz, 2H), 3.55 – 3.39 (m, 4H), 2.93 (dt, *J* = 13.0, 10.3 Hz, 2H), 2.75 (dd, *J* = 19.1, 5.0 Hz, 1H), 2.00 – 1.98 (m, 3H), 1.90 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 1.76 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 1.67 – 1.43 (m, 3H). MS: 547
- 10 [M+H]⁺。

实施例 4: (5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡啶-1-基)(1-(4-(5-(2-甲氧基乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)甲酮

- 15 采用与实施例 1 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第 4 步中用中间体 B-20 代替中间体 B-2 进行反应。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.12 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.27 – 7.07 (m, 3H), 6.92 – 6.72 (m, 5H), 6.59 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 5.34 (dd, *J* = 12.1, 5.0 Hz, 1H), 4.43 – 4.34 (m, 2H), 4.13 – 4.05 (m, 2H), 3.68 – 3.60 (m, 2H), 3.51 – 3.49 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.00 – 2.86 (m, 2H), 2.80 – 2.68 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.88 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 1.74 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 1.53 – 1.50 (m, 2H). MS: 535 [M+H]⁺。



实施例 4



实施例 5

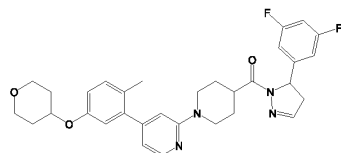
实施例 5: (5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡啶-1-基)(1-(4-(5-(3-甲氧基丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)甲酮

- 25 采用与实施例 1 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第 4 步中用中间体 B-21 代替中间体 B-2 进行反应。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.12 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.27 – 7.06 (m, 3H), 6.91 – 6.79 (m, 3H), 6.78 – 6.71 (m, 2H), 6.57 (dd, *J* = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 5.34 (dd, *J* = 12.0, 5.0 Hz, 1H), 4.39 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 4.01 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.55 – 3.41 (m, 4H), 3.24 (s, 3H), 2.99 – 2.85 (m, 2H), 2.74 (dd, *J* = 19.0, 5.0 Hz, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.98 – 1.84 (m, 3H), 1.74 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 1.64 – 1.43 (m, 2H). MS: 549 [M+H]⁺。

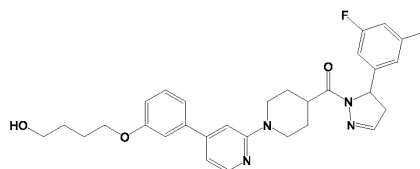
实施例 6: (5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡啶-1-基)(1-(4-(2-甲基-5-((四氢-2H-吡喃-4-基))氧基)苯基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)甲酮

啉-2-基)哌啶-4-基)甲酮

采用与实施例 1 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第 4 步中用中间体 B-23 代替中间体 B-2 进行反应。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.12 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.27 – 7.06 (m, 3H), 6.96 – 6.77 (m, 4H), 6.73 (s, 1H), 6.57 (dd, *J* = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 5.34 (dd, *J* = 12.0, 5.0 Hz, 1H), 4.57 (dt, *J* = 8.7, 4.5 Hz, 1H), 4.39 (d, *J* = 13.0 Hz, 2H), 3.83 (dt, *J* = 11.6, 4.4 Hz, 2H), 3.55 – 3.41 (m, 4H), 2.92 (q, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.74 (dd, *J* = 19.0, 5.0 Hz, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.02 – 1.84 (m, 4H), 1.73 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 1.63 – 1.46 (m, 3H). MS: 561 [M+H]⁺.



实施例 6



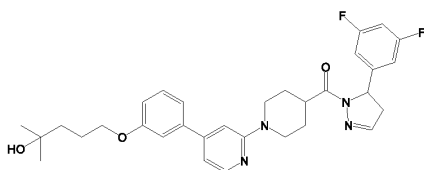
实施例 7

实施例 7: (5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)(1-(4-(3-(4-羟基丁氧基)苯基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)甲酮

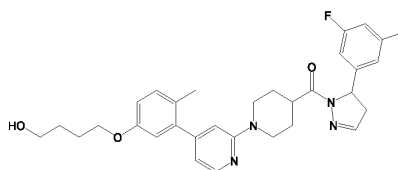
采用与实施例 1 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第 4 步中用中间体 B-5 代替中间体 B-2 进行反应。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.14 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.38 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.32 – 7.21 (m, 3H), 7.16 – 7.07 (m, 1H), 7.06 – 6.95 (m, 2H), 6.93 – 6.80 (m, 3H), 5.34 (dd, *J* = 12.0, 5.0 Hz, 1H), 4.51 – 4.41 (m, 3H), 4.06 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.51 – 3.42 (m, 4H), 2.93 (q, *J* = 11.5 Hz, 2H), 2.74 (dd, *J* = 19.1, 5.1 Hz, 1H), 1.90 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 1.83 – 1.71 (m, 3H), 1.65 – 1.45 (m, 4H). MS: 535 [M+H]⁺.

实施例 8: (5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)(1-(4-(3-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)苯基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)甲酮

采用与实施例 1 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第 4 步中用中间体 B-7 代替中间体 B-2 进行反应。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.14 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.38 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.31 – 7.20 (m, 3H), 7.12 (tt, *J* = 9.3, 2.3 Hz, 1H), 7.06 – 6.95 (m, 2H), 6.92 – 6.79 (m, 3H), 5.39 – 5.30 (m, 1H), 4.45 (d, *J* = 13.4 Hz, 2H), 4.20 (s, 1H), 4.04 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.54 – 3.36 (m, 2H), 2.93 (td, *J* = 12.6, 9.4 Hz, 2H), 2.75 (dd, *J* = 19.0, 5.0 Hz, 1H), 2.06 – 1.84 (m, 2H), 1.84 – 1.72 (m, 3H), 1.64 – 1.46 (m, 3H), 1.11 (s, 6H). MS: 563 [M+H]⁺.



实施例 8



实施例 9

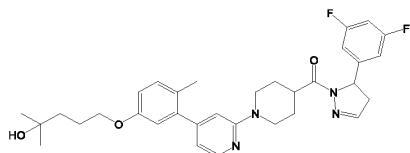
实施例 9: (5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)(1-(4-(5-(4-羟基丁氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)甲酮

采用与实施例 1 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第 4 步中用中间体 B-22 代替中间体 B-2 进行反应。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.12 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.27 – 7.07 (m, 3H), 6.86 – 6.84 (m, 3H), 6.78 – 6.70

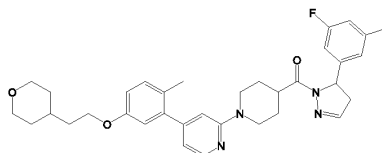
(m, 2H), 6.57 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 5.39 – 5.29 (m, 1H), 4.48 – 4.34 (m, 3H), 3.97 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.54 – 3.39 (m, 4H), 2.92 (q, $J = 11.0, 10.6$ Hz, 2H), 2.81 – 2.68 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.06 – 1.95 (m, 1H), 1.88 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 1.75 – 1.65 (mp, 3H), 1.63 – 1.43 (m, 3H). MS: 549 [M+H]⁺.

5 实施例 10: (5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)(1-(4-(5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)-2-甲基苯基))吡啶-2-基)哌啶-4-基)甲酮

采用与实施例 1 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第 4 步中用中间体 B-25 代替中间体 B-2 进行反应。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.12 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.27 – 7.06 (m, 3H), 6.87 – 6.84 (m, 3H), 6.77 – 6.70 (m, 2H), 6.57 (dd, $J = 5.1$ Hz, 1H), 5.34 (dd, $J = 12.1, 4.9$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 12.9$ Hz, 2H), 4.17 (s, 1H), 3.95 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.54 – 3.39 (m, 2H), 2.99 – 2.88 (m, 2H), 2.74 (dd, $J = 19.1, 5.0$ Hz, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.05 – 1.99 (m, 1H), 1.88 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 1.80 – 1.68 (m, 3H), 1.61 – 1.42 (m, 3H), 1.10 (s, 6H). MS: 577 [M+H]⁺.



实施例 10



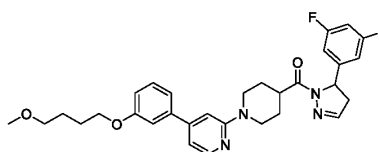
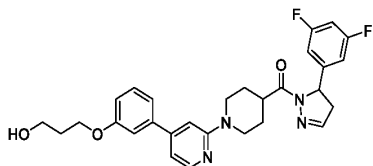
实施例 11

15 实施例 11: (5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)(1-(4-(2-甲基)-5-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙氧基)苯基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)甲酮

采用与实施例 1 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第 4 步中用中间体 B-28 代替中间体 B-2 进行反应。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.12 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.27 – 7.06 (m, 3H), 6.91 – 6.79 (m, 3H), 6.79 – 6.71 (m, 2H), 6.58 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 5.34 (dd, $J = 12.0, 5.0$ Hz, 1H), 4.38 (d, $J = 11.8$ Hz, 2H), 4.01 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.87 – 3.78 (m, 2H), 3.49 – 3.48 (m, 2H), 3.27 – 3.25 (m, 4H), 2.92 (q, $J = 11.1, 10.6$ Hz, 2H), 2.74 (dd, $J = 19.1, 5.1$ Hz, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.99 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 1.88 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 1.78 – 1.43 (m, 7H). MS: 589 [M+H]⁺.

实施例 12: (5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)(1-(4-(3-(3-羟基丙氧基)苯基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)甲酮

25 采用与实施例 1 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第 4 步中用中间体 B-3 代替中间体 B-2 进行反应。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.14 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.32 – 7.22 (m, 3H), 7.12 (tt, $J = 9.4, 2.3$ Hz, 1H), 7.06 – 6.97 (m, 2H), 6.92 – 6.79 (m, 3H), 5.34 (dd, $J = 11.9, 5.0$ Hz, 1H), 4.57 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J = 13.4$ Hz, 2H), 4.11 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.63 – 3.42 (m, 4H), 2.93 (dt, $J = 13.2, 9.9$ Hz, 2H), 2.74 (dd, $J = 19.0, 5.0$ Hz, 1H), 1.89 (p, $J = 6.2$ Hz, 3H), 1.76 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 1.65 – 1.48 (m, 2H). MS: 521 [M+H]⁺.



实施例 12

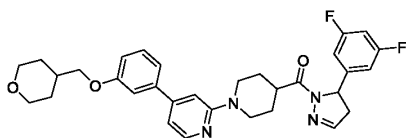
实施例 13

实施例 13: (5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)(1-(4-(3-(4-甲氧基丁氧基)苯基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)甲酮

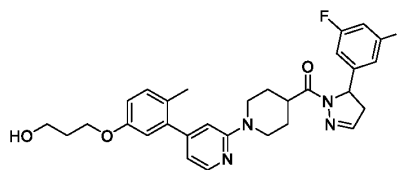
采用与实施例 1 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第 4 步中用中间体 B-6 代替中间体 B-2 进行反应。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.14 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.38 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.32 – 7.21 (m, 3H), 7.11 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.06 – 6.96 (m, 2H), 6.92 – 6.79 (m, 3H), 5.34 (dd, *J* = 11.9, 5.0 Hz, 1H), 4.49 – 4.40 (m, 2H), 4.06 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.54 – 3.36 (m, 4H), 3.24 (s, 3H), 2.93 (dt, *J* = 12.9, 9.8 Hz, 2H), 2.74 (dd, *J* = 19.0, 5.0 Hz, 1H), 1.90 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 1.81 – 1.64 (m, 5H), 1.55 (dt, *J* = 20.8, 12.2 Hz, 2H). MS: 549 [M+H]⁺。

实施例 14: (5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)(1-(4-(3-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)苯基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)甲酮

采用与实施例 1 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第 4 步中用中间体 B-9 代替中间体 B-2 进行反应。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.14 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.38 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.32 – 7.21 (m, 3H), 7.12 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.06 – 6.97 (m, 2H), 6.93 – 6.80 (m, 3H), 5.34 (dd, *J* = 11.9, 4.9 Hz, 1H), 4.49 – 4.41 (m, 2H), 3.95 – 3.84 (m, 4H), 3.55 – 3.40 (m, 4H), 2.93 (td, *J* = 12.6, 9.4 Hz, 2H), 2.75 (dd, *J* = 19.0, 4.9 Hz, 1H), 2.06 – 1.95 (m, 1H), 1.90 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 1.80 – 1.66 (m, 3H), 1.55 (dd, *J* = 21.9, 12.5 Hz, 2H), 1.36 – 1.32 (m, 2H). MS: 561 [M+H]⁺。



实施例 14



实施例 15

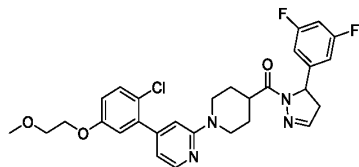
实施例 15: (5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)(1-(4-(5-(3-羟基丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)甲酮

采用与实施例 1 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第 4 步中用中间体 B-24 代替中间体 B-2 进行反应。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.12 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.27 – 7.22 (m, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.12 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.91 – 6.80 (m, 3H), 6.78 – 6.70 (m, 2H), 6.57 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 5.34 (dd, *J* = 11.9, 5.0 Hz, 1H), 4.53 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.38 (dd, *J* = 13.2, 3.8 Hz, 2H), 4.02 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.59 – 3.41 (m, 4H), 2.92 (dt, *J* = 12.8, 9.5 Hz, 2H), 2.74 (dd, *J* = 19.0, 5.0 Hz, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.92 – 1.79 (m, 3H), 1.74 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 1.64 – 1.44 (m, 2H). MS: 535 [M+H]⁺。

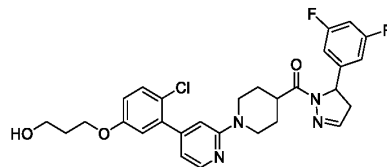
实施例 16: (1-(4-(2-氯-5-(2-甲氧基乙氧基)苯基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)甲酮

采用与实施例 1 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第 4 步中用中间体 B-10 代替中间体 B-2 进行反应。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.15 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.17 – 7.07 (m,

1H), 7.06 – 6.95 (m, 2H), 6.88 – 6.80 (m, 3H), 6.66 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 5.39 – 5.29 (m, 1H), 4.39 (d, $J = 13.1$ Hz, 2H), 4.18 – 4.10 (m, 2H), 3.69 – 3.62 (m, 2H), 3.50 – 3.48 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.95 – 2.92 (m, 2H), 2.74 (dd, $J = 18.9, 5.0$ Hz, 1H), 1.89 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 1.74 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 1.61 – 1.43 (m, 2H). MS: 555 [M+H]⁺.



实施例 16



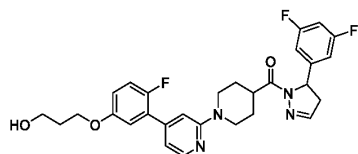
实施例 17

实施例 17: (1-(4-(2-氯-5-(3-羟基丙氧基)苯基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)甲酮

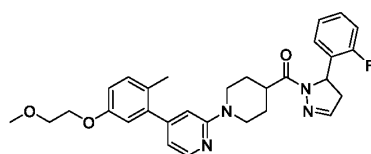
采用与实施例 1 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第 4 步中用中间体 B-11 代替中间体 B-2 进行反应。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.15 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.27 – 7.23 (m, 1H), 7.13 – 7.11 (m, 1H), 7.04 – 6.92 (m, 2H), 6.85 – 6.82 (m, 3H), 6.65 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 5.39 – 5.29 (m, 2H), 4.38 (d, $J = 12.2$ Hz, 2H), 3.59 – 3.41 (m, 4H), 2.93 (d, $J = 11.9$ Hz, 2H), 2.74 (dd, $J = 19.0, 5.0$ Hz, 1H), 2.0 – 1.97 (m, 2H), 1.88 – 1.85 (m, 3H), 1.74 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 1.61 – 1.43 (m, 2H). MS: 555 [M+H]⁺.

实施例 18: (5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)(1-(4-(2-氟-5-(3-羟基丙氧基)苯基)吡啶-2-基))哌啶-4-基)甲酮

采用与实施例 1 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第 4 步中用中间体 B-12 代替中间体 B-2 进行反应。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.15 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.27 – 7.19 (m, 2H), 7.16 – 7.04 (m, 2H), 6.99 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.86 – 6.82 (m, 2H), 6.76 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 5.34 (dd, $J = 12.0, 5.0$ Hz, 1H), 4.56 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.40 (d, $J = 11.9$ Hz, 2H), 4.06 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.60 – 3.40 (m, 4H), 2.93 (q, $J = 10.8$ Hz, 2H), 2.74 (dd, $J = 19.0, 5.0$ Hz, 1H), 1.87 – 1.85 (m, 3H), 1.74 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 1.63 – 1.42 (m, 2H). MS: 539 [M+H]⁺.



实施例 18



实施例 19

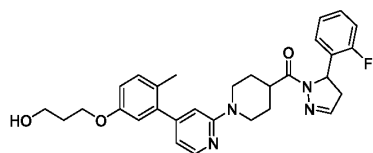
实施例 19: (5-(2-氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)(1-(4-(5-(2-甲氧基乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)甲酮

采用与实施例 1 相似的方法进行制备, 不同之处在于在步骤 1 中用中间体 A-2 代替中间体 A-1, 在步骤 4 中用中间体 B-20 代替中间体 B-2 进行反应。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.12 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.34 – 7.24 (m, 2H), 7.23 – 7.10 (m, 3H), 7.05 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.80 – 6.71 (m, 2H), 6.58 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 5.45 (dd, $J = 12.1, 5.1$ Hz, 1H), 4.38 (d, $J = 13.0$ Hz, 2H), 4.12 – 4.05 (m, 2H), 3.67 – 3.60 (m, 2H), 3.54 – 3.50 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.92 (td, $J = 12.9, 7.5$ Hz, 2H), 2.71 (dd, $J = 19.0, 5.2$ Hz, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.86

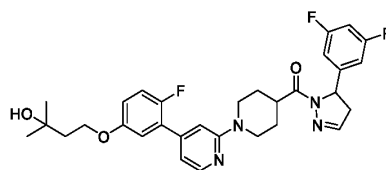
(d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 1.73 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 1.58 – 1.46 (m, 2H). MS: 517 [M+H]⁺.

实施例 20: (5-(2-氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)(1-(4-(5-(3-羟基丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)甲酮

5 采用与实施例 1 相似的方法进行制备, 不同之处在于在步骤 1 中用中间体 A-2 代替中间体 A-1, 在步骤 4 中用中间体 B-24 代替中间体 B-2 进行反应。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.12 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.34 – 7.25 (m, 2H), 7.22 – 7.12 (m, 3H), 7.05 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.57 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 5.45 (dd, $J = 12.0, 5.1$ Hz, 1H), 4.53 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.38 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 4.02 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.59 – 3.51 (m, 2H), 3.32 (br, 2H), 2.91 (q, $J = 11.1, 10.6$ Hz, 2H), 2.77 – 2.64 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.08 – 2.00 (m, 1H), 1.85 (q, $J = 6.4$ Hz, 2H), 1.73 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 1.62 – 1.42 (m, 2H). MS: 517 [M+H]⁺.



实施例 20



实施例 21

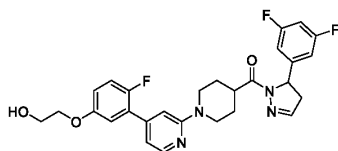
实施例 21: (5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)(1-(4-(2-氟-5-(3-羟基-3-甲基丁氧基)苯基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)甲酮

15 采用与实施例 1 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第 4 步中用中间体 B-13 代替中间体 B-2 进行反应。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.16 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.30 – 7.19 (m, 2H), 7.18 – 7.03 (m, 2H), 7.00 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.89 – 6.79 (m, 2H), 6.76 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 5.34 (dd, $J = 12.0, 4.9$ Hz, 1H), 4.47 – 4.31 (m, 3H), 4.11 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.48 – 3.40 (m, 2H), 2.93 (dt, $J = 12.7, 10.3$ Hz, 2H), 2.74 (dd, $J = 19.0, 5.0$ Hz, 1H), 1.95 – 1.80 (m, 3H), 1.75 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 1.55 – 1.52 (m, 2H), 1.16 (s, 6H). MS: 567 [M+H]⁺.

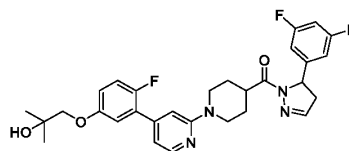
20

实施例 22: (5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)(1-(4-(2-氟-5-(2-羟基乙氧基)苯基)吡啶-2-基))哌啶-4-基)甲酮

25 采用与实施例 1 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第 4 步中用中间体 B-14 代替中间体 B-2 进行反应。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.16 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.29 – 7.19 (m, 2H), 7.18 – 6.96 (m, 3H), 6.93 (s, 1H), 6.89 – 6.73 (m, 3H), 5.34 (dd, $J = 12.0, 4.9$ Hz, 1H), 4.90 (br, 1H), 4.45 – 4.36 (m, 2H), 4.03 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H), 3.72 (t, $J = 4.9$ Hz, 2H), 3.55 – 3.29 (m, 2H), 3.01 – 2.86 (m, 2H), 2.74 (dd, $J = 19.0, 5.0$ Hz, 1H), 1.89 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 1.75 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 1.56 – 1.53 (m, 2H). MS: 525 [M+H]⁺.



实施例 22



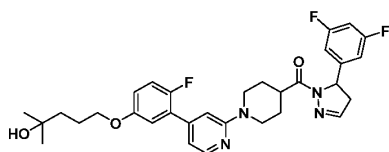
实施例 23

实施例 23: (5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)(1-(4-(2-氟-5-(2-羟基-2-甲基丙氧基)苯基)吡啶)-2-基)哌啶-4-基)甲酮

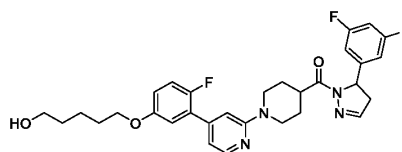
采用与实施例 1 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第 4 步中用中间体 B-15 代替中间体 B-2 进行反应。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.16 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.28 – 7.18 (m, 2H), 7.17 – 6.96 (m, 3H), 6.93 (s, 1H), 6.88 – 6.80 (m, 2H), 6.77 (dd, *J* = 5.2, 1.7 Hz, 1H), 5.34 (dd, *J* = 12.0, 4.9 Hz, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.40 (d, *J* = 12.9 Hz, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.48 – 3.40 (m, 2H), 2.94 (q, *J* = 10.7 Hz, 2H), 2.74 (dd, *J* = 19.0, 5.0 Hz, 1H), 1.89 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 1.75 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 1.63 – 1.43 (m, 2H), 1.20 (s, 6H). MS: 553 [M+H]⁺。

实施例 24: (5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)(1-(4-(2-氟-5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)) 苯基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)甲酮

采用与实施例 1 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第 4 步中用中间体 B-16 代替中间体 B-2 进行反应。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.16 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.28 – 7.18 (m, 2H), 7.18 – 6.94 (m, 3H), 6.93 (s, 1H), 6.89 – 6.73 (m, 3H), 5.34 (dd, *J* = 12.0, 4.9 Hz, 1H), 4.45 – 4.36 (m, 2H), 4.20 (s, 1H), 3.99 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.48 – 3.40 (m, 2H), 2.93 (dt, *J* = 13.4, 10.0 Hz, 2H), 2.74 (dd, *J* = 19.0, 5.0 Hz, 1H), 1.94 – 1.85 (m, 1H), 1.82 – 1.69 (m, 3H), 1.64 – 1.44 (m, 4H), 1.10 (s, 6H). MS: 581 [M+H]⁺。



实施例 24



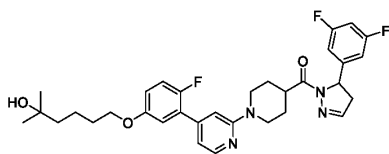
实施例 25

实施例 25: (5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)(1-(4-(2-氟-5-((5-羟基-5-甲基己基)氧基)) 苯基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)甲酮

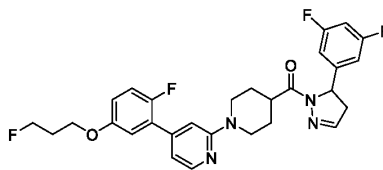
采用与实施例 1 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第 4 步中用中间体 B-17 代替中间体 B-2 进行反应。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.15 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.28 – 7.18 (m, 2H), 7.18 – 6.95 (m, 3H), 6.93 (s, 1H), 6.89 – 6.73 (m, 3H), 5.34 (dd, *J* = 12.0, 4.9 Hz, 1H), 4.42 – 4.38 (m, 3H), 4.00 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.55 – 3.30 (m, 4H), 2.93 (q, *J* = 11.4 Hz, 2H), 2.74 (dd, *J* = 19.0, 5.0 Hz, 1H), 1.89 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 1.76 – 1.70 (m, 3H), 1.62 – 1.39 (m, 6H). MS: 567 [M+H]⁺。

实施例 26: (5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)(1-(4-(2-氟-5-((5-羟基-5-甲基己基)氧基)) 苯基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)甲酮

采用与实施例 1 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第 4 步中用中间体 B-18 代替中间体 B-2 进行反应。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.16 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.28 – 7.18 (m, 2H), 7.18 – 6.95 (m, 3H), 6.93 (s, 1H), 6.88 – 6.80 (m, 2H), 6.77 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 5.34 (dd, *J* = 12.0, 5.0 Hz, 1H), 4.45 – 4.39 (m, 2H), 4.11 (s, 1H), 4.00 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.48 – 3.40 (m, 2H), 2.93 (q, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.74 (dd, *J* = 19.0, 5.0 Hz, 1H), 1.94 – 1.85 (m, 1H), 1.79 – 1.65 (m, 3H), 1.62 – 1.34 (m, 6H), 1.07 (s, 6H). MS: 595 [M+H]⁺。



实施例 26



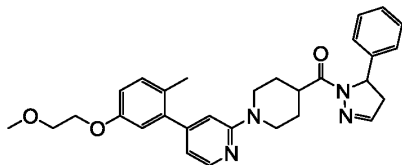
实施例 27

实施例 27: (5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡啶-1-基)(1-(4-(2-氟-5-(3-氟丙氧基)苯基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)甲酮

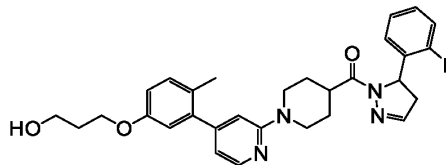
- 5 采用与实施例 1 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第 4 步中用中间体 B-19 代替中间体 B-2 进行反应。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.16 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.29 – 7.21 (m, 2H), 7.17 – 6.98 (m, 3H), 6.94 (s, 1H), 6.87 – 6.80 (m, 2H), 6.77 (dt, *J* = 5.1, 1.7 Hz, 1H), 5.34 (dd, *J* = 12.0, 5.0 Hz, 1H), 4.68 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.56 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.40 (dd, *J* = 13.3, 3.5 Hz, 2H), 4.12 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.55 – 3.36 (m, 2H), 2.93 (dt, *J* = 12.9, 9.9 Hz, 2H), 2.74 (ddd, *J* = 19.0, 5.0, 1.8 Hz, 1H), 2.18 – 2.04 (m, 2H), 1.94 – 1.85 (m, 1H), 1.75 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 1.64 – 1.43 (m, 2H). MS: 541 [M+H]⁺.
- 10

实施例 28: (1-(4-(5-(2-甲氧基乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)(5-苯基-4,5-二氢-1H-吡啶-1-基)甲酮

- 采用与实施例 1 相似的方法进行制备, 不同之处在于在步骤 1 中用中间体 A-3 代替中间体 A-1, 在步骤 4 中用中间体 B-20 代替中间体 B-2 进行反应。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.12 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.36 – 7.15 (m, 5H), 7.13 – 7.10 (m, 2H), 6.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.80 – 6.70 (m, 2H), 6.58 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 5.34 – 5.29 (m, 1H), 4.42 – 4.33 (m, 2H), 4.12 – 4.05 (m, 2H), 3.68 – 3.60 (m, 2H), 3.42 – 3.36 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.94 – 3.88 (m, 2H), 2.67 (dd, *J* = 18.9, 4.7 Hz, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.91 – 1.82 (m, 1H), 1.73 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 1.55 – 1.51 (m, 2H). MS: 499 [M+H]⁺.
- 15



实施例 28



实施例 29

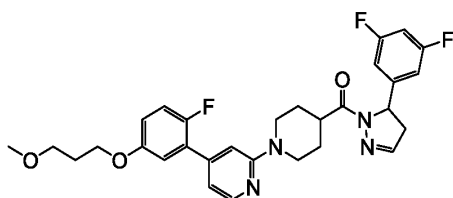
实施例 29: (5-(2-氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡啶-1-基)(1-(4-(5-(3-羟基丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)甲酮

- 采用与实施例 1 相似的方法进行制备, 不同之处在于在步骤 1 中用中间体 A-2 代替中间体 A-1, 在步骤 4 中用中间体 B-24 代替中间体 B-2 进行反应。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.12 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.34 – 7.24 (m, 2H), 7.22 – 7.12 (m, 3H), 7.10 – 7.01 (m, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.78 – 6.70 (m, 2H), 6.57 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 5.43 – 5.38 (m, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.37 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 4.02 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.58 – 3.46 (m, 4H), 2.92 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 2.71 (dd, *J* = 19.0, 5.1 Hz, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.07 – 1.95 (m, 1H), 1.87 – 1.81 (m, 2H), 1.73 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 1.63 – 1.45 (m, 2H). MS: 517 [M+H]⁺.
- 25

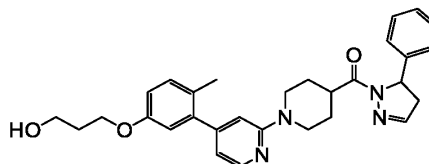
- 30 实施例 30: (5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡啶-1-基)(1-(4-(2-氟-5-(3-甲氧基丙氧基)苯基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)甲酮

啉-4-基)甲酮

采用与实施例 1 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第 4 步中用中间体 B-1 代替中间体 B-2 进行反应。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.15 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.29 – 7.19 (m, 2H), 7.17 – 7.04 (m, 2H), 7.00 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.86 – 6.82 (m, 2H), 6.79 – 6.73 (m, 1H), 5.34 (dd, *J* = 12.0, 4.9 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* = 13.0 Hz, 2H), 4.05 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.55 – 3.41 (m, 4H), 3.24 (s, 3H), 2.93 (dt, *J* = 13.3, 10.5 Hz, 2H), 2.74 (dd, *J* = 19.1, 5.0 Hz, 1H), 2.01 – 1.84 (m, 3H), 1.75 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 1.58 – 1.52 (m, 2H). MS: 553 [M+H]⁺.



实施例 30



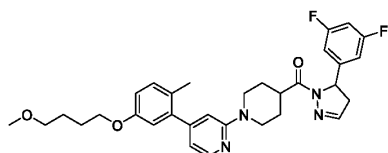
实施例 31

实施例 31: (1-(4-(5-(3-羟基丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)(5-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)甲酮

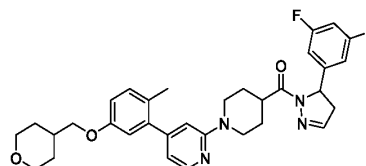
采用与实施例 1 相似的方法进行制备, 不同之处在于, 不同之处在于在步骤 1 中用中间体 A-3 代替中间体 A-1, 在步骤 4 中用中间体 B-24 代替中间体 B-2 进行反应。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.12 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.36 – 7.27 (m, 2H), 7.27 – 7.14 (m, 3H), 7.14 – 7.07 (m, 2H), 6.87 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.78 – 6.69 (m, 2H), 6.57 (dd, *J* = 5.1, 1.3 Hz, 1H), 5.34 – 5.29 (m, 2H), 4.38 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 4.02 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.59 – 3.43 (m, 2H), 2.98 – 2.88 (m, 2H), 2.74 – 2.62 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.02 – 1.96 (m, 3H), 1.85 (q, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.73 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 1.66 – 1.38 (m, 2H). MS: 499 [M+H]⁺.

实施例 32: (5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)(1-(4-(5-(4-甲氧基丁氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)甲酮

采用与实施例 1 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第 4 步中用中间体 B-26 代替中间体 B-2 进行反应。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.12 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.27 – 7.07 (m, 3H), 6.85 (dd, *J* = 11.4, 8.4 Hz, 3H), 6.78 – 6.71 (m, 2H), 6.58 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 5.34 (dd, *J* = 12.0, 5.0 Hz, 1H), 4.38 (dd, *J* = 13.2, 3.6 Hz, 2H), 3.97 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.60 – 3.41 (m, 4H), 3.22 (s, 3H), 3.00 – 2.85 (m, 2H), 2.74 (dd, *J* = 18.9, 5.0 Hz, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.88 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 1.79 – 1.44 (m, 7H). MS: 563 [M+H]⁺.



实施例 32



实施例 33

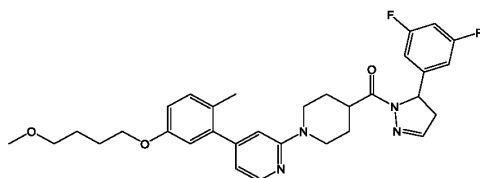
实施例 33: (5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)(1-(4-(2-甲基-5-((四氢-2H-吡喃-4-基))甲氧基)苯基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)甲酮

采用与实施例 1 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第 4 步中用中间体 B-27 代替中间体 B-2 进行反

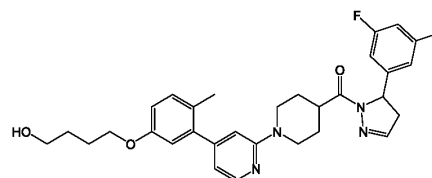
应。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.12 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.27 – 7.06 (m, 3H), 6.85 (dd, *J* = 15.5, 8.4 Hz, 3H), 6.78 – 6.70 (m, 2H), 6.57 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 5.34 (dd, *J* = 12.0, 5.0 Hz, 1H), 4.38 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 3.91 – 3.79 (m, 4H), 3.54 – 3.41 (m, 4H), 2.92 (q, *J* = 10.7 Hz, 2H), 2.74 (dd, *J* = 19.0, 5.0 Hz, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.99 (br, 1H), 1.88 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 1.70 (dd, *J* = 27.6, 12.7 Hz, 3H), 1.61 – 1.46 (m, 2H), 1.31 (qd, *J* = 12.2, 4.5 Hz, 2H). MS: 575 [M+H]⁺.

实施例 34: (5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)(1-(4-(5-(4-甲氧基丁氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基) 哌啶-4-基)甲酮

采用与实施例 1 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第 4 步中用中间体 B-26 代替中间体 B-2 进行反应。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.12 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.27 – 7.06 (m, 3H), 6.88 – 6.82 (m, 3H), 6.78 – 6.70 (m, 2H), 6.57 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 5.34 (dd, *J* = 12.0, 5.0 Hz, 1H), 4.43 – 4.34 (m, 2H), 3.97 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.50 – 3.40 (m, 2H), 3.36 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.92 (q, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.74 (ddd, *J* = 18.9, 5.0, 1.8 Hz, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.88 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 1.78 – 1.46 (m, 7H). MS: 563 [M+H]⁺.



实施例 34



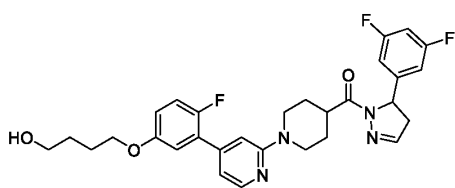
实施例 35

实施例 35: (5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)(1-(4-(5-(4-羟基丁氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基) 哌啶-4-基)甲酮

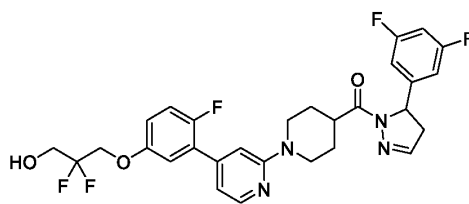
采用与实施例 1 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第 4 步中用中间体 B-22 代替中间体 B-2 进行反应。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.12 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.27 – 7.07 (m, 3H), 6.88 – 6.81 (m, 3H), 6.77 – 6.70 (m, 2H), 6.57 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 5.35 – 5.31 (m, 2H), 4.47 – 4.34 (m, 2H), 3.96 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.56 – 3.46 (m, 2H), 2.92 (q, *J* = 11.0 Hz, 2H), 2.80 – 2.68 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.03-1.98 (m, 4H), 1.88 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 1.75 – 1.69 (m, 2H), 1.58 – 1.50 (m, 3H). MS: 549 [M+H]⁺.

实施例 36: (5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)(1-(4-(2-氟-5-(4-羟基丁氧基) 苯基) 吡啶) -2-基)哌啶-4-基)甲酮

采用与实施例 1 相似的方法进行制备, 不同之处在于, 不同之处在于在步骤 4 中用中间体 B-29 代替中间体 B-2 进行反应。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.16 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.28 – 7.18 (m, 2H), 7.17 – 6.95 (m, 3H), 6.93 (s, 1H), 6.89 – 6.73 (m, 3H), 5.34 (dd, *J* = 12.0, 5.0 Hz, 1H), 4.49 – 4.35 (m, 4H), 4.01 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.55 – 3.42 (m, 3H), 3.01 – 2.86 (m, 2H), 2.74 (ddd, *J* = 19.1, 5.0, 1.8 Hz, 1H), 1.94 – 1.85 (m, 1H), 1.78 – 1.71 (m, 3H), 1.64 – 1.43 (m, 4H). MS: 553 [M+H]⁺.



实施例 36



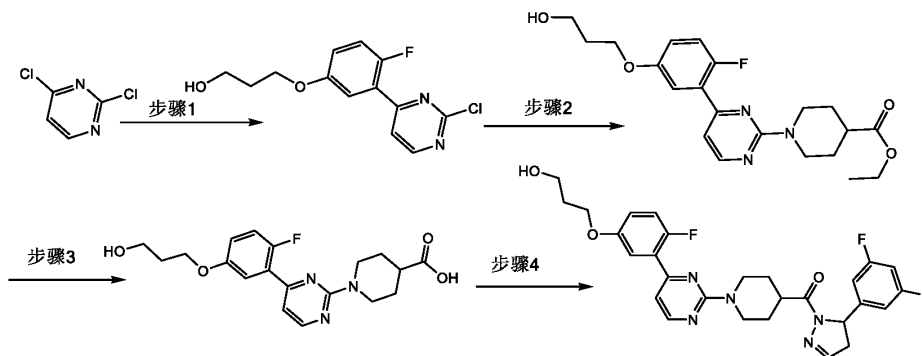
实施例 37

实施例 37: (1-(4-(5-(2,2-二氟-3-羟基丙氧基)-2-氟苯基)吡啶)-2-基)哌啶-4-基(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)甲酮

- 5 采用与实施例 1 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第 4 步中用中间体 B-30 代替中间体 B-2 进行反应。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.16 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.33 – 7.05 (m, 5H), 6.95 (s, 1H), 6.89 – 6.75 (m, 3H), 5.67 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 5.34 (dd, *J* = 12.0, 5.0 Hz, 1H), 4.39 (t, *J* = 12.9 Hz, 4H), 3.76 (td, *J* = 13.8, 6.2 Hz, 2H), 3.48 (m, 2H), 2.94 (dt, *J* = 12.7, 10.4 Hz, 2H), 2.74 (dd, *J* = 19.1, 5.0 Hz, 1H), 1.90 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 1.76 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 1.64 – 1.44 (m, 2H). MS: 575 [M+H]⁺.

10

实施例 38: (5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)(1-(4-(2-氟-5-(3-羟基丙氧基)苯基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)甲酮



15

步骤 1): 将 2,4-二氯嘧啶(1.00 g, 6.71 mmol)、中间体 B-12 的 3-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯氧基)丙基-1-醇(2.58 g, 8.73 mmol)、碳酸钾(1.86 g, 13.4 mmol)、Pd[PPh₃]₄ (776mg, 0.671 mmol)加入乙醇(12 mL)和甲苯 (6 mL)的混合溶剂中, 氩气保护条件下, 升温至 55℃反应 8 小时。反应液用乙酸乙酯稀释后经饱和食盐水洗涤, 然后经无水硫酸钠干燥后过滤浓缩, 粗产物柱层析纯化得到 3-(3-(2-氯嘧啶-4-基)-4-氟苯氧基)丙基-1-醇 1.48 g, 收率 78%;

20

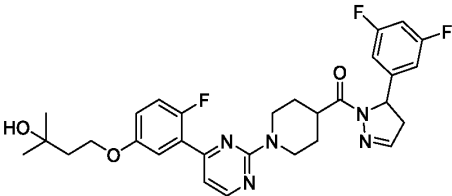
步骤 2): 将 3-(3-(2-氯嘧啶-4-基)-4-氟苯氧基)丙基-1-醇(741 mg, 2.62 mmol)、哌啶-4-羧酸乙酯(412.35 mg, 2.62 mmol)、碳酸铯(1.71 g, 5.25 mmol)加入 DMF (8 mL), 氩气置换后在 85℃下反应 3 小时。反应液用二氯甲烷稀释, 经饱和食盐水洗涤后用无水硫酸钠干燥有机相, 过滤减压浓缩, 得到产品 907 mg, 收率 85.71%。MS: 404 [M+H]⁺;

步骤 3): 将 1-(4-(2-氟-5-(3-羟基丙氧基)苯基)吡啶-2-基)哌啶-4-甲酸乙酯 (650 mg, 1.61 mmol)、NaOH (321 mg, 8.03 mmol)加入 MeOH (10 mL)和 H₂O (2 mL)中, 室温搅拌反应 3 小时; 0℃条件下用盐酸(2N

浓度)调节 pH 值至 3, 反应液用二氯甲烷稀释后经饱和食盐水洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥有机相, 经过滤减压浓缩最终得到 1-(4-(2-氟-5-(3-羟基丙氧基)苯基)嘧啶-2-基)哌啶-4-甲酸 532 mg, 收率 87.92%; MS:376[M+H]⁺;

步骤 4): 将 1-(4-(2-氟-5-(3-羟基丙氧基)苯基)嘧啶-2-基)哌啶-4-甲酸 (190 mg, 0.5mmol)、中间体 A-1(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑) (100mg, 0.55 mmol)、HATU(190 mg, 0.5 mmol)、DIEA (129 mg, 1 mmol) 加入 DMF (3 mL)中, 氩气保护条件下, 25℃反应 2 小时。反应液用二氯甲烷稀释后经饱和食盐水洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥有机相, 再经过滤减压浓缩, 得到的产物进一步用柱层析纯化, 最终得到产物 78 mg, 收率 29%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.44 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.32 – 7.19 (m, 2H), 7.18 – 7.05 (m, 2H), 7.00 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 6.88 – 6.81 (m, 2H), 5.34 (dd, *J* = 12.0, 5.0 Hz, 1H), 4.75 (d, *J* = 13.1 Hz, 2H), 4.60(t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.08 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.55 (q, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.51 – 3.35 (m, 2H), 3.04 (td, *J* = 12.5, 9.7 Hz, 2H), 2.75 (dd, *J* = 19.0, 5.0 Hz, 1H), 1.98 – 1.76 (m, 4H), 1.56 – 1.49 (m, 2H). MS: 540 [M+H]⁺。

实施例 39: (5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)(1-(4-(2-氟-5-(3-羟基-3-甲基丁氧基)苯基)嘧啶) -2-基)哌啶-4-基)甲酮



采用与实施例 38 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第 1 步中用中间体 B-13 代替中间体 B-12 进行反应。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.44 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.31 – 7.21 (m, 2H), 7.17 – 7.04 (m, 2H), 7.00 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 6.88 – 6.80 (m, 2H), 5.34 (dd, *J* = 12.0, 5.0 Hz, 1H), 4.79 – 4.71 (m, 2H), 4.41 (s, 1H), 4.13 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.55 – 3.35 (m, 2H), 3.04 (td, *J* = 12.5, 8.5 Hz, 2H), 2.75 (dd, *J* = 19.1, 5.0 Hz, 1H), 1.97 – 1.75 (m, 4H), 1.51 (dd, *J* = 17.4, 12.0 Hz, 2H), 1.16 (s, 6H).MS:568[M+H]⁺。

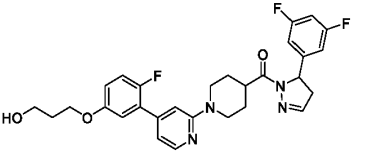
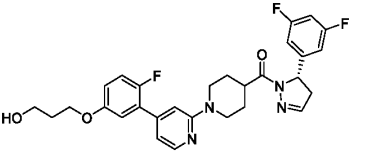
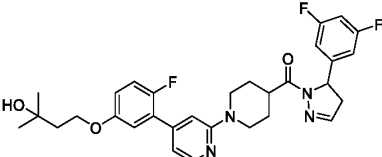
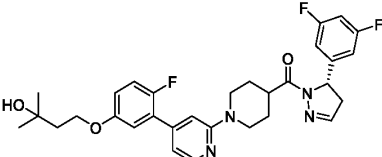
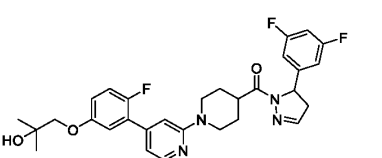
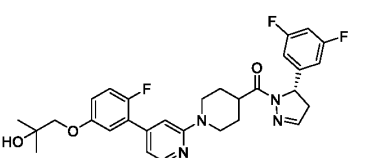
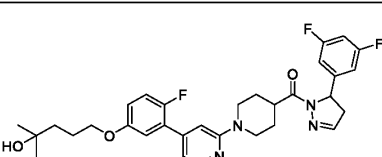
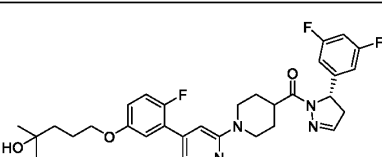
立体异构体的分离

对实施例 18、21、23 和 24 所得的外消旋体通过手性柱进行了分离纯化。分离采用色谱仪 (岛津 LC-20A) 进行, 分离条件如下:

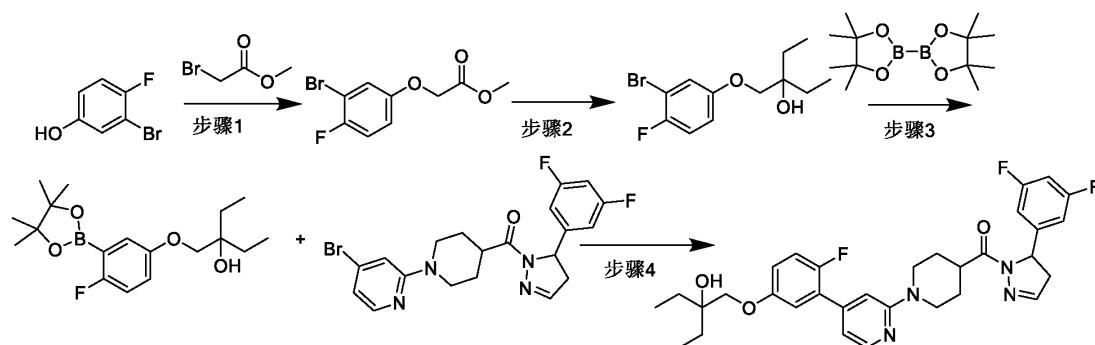
色谱柱	: CHIRALPAK IC
柱尺寸	: 0.46 cm I.D. × 15 cm L
注射量	: 5.0 uL
流动相	: n-Hexane/EtOH=60/40(V/V)
流速	: 1.0mL/min
波长	: UV254nm
温度	: 25 °C

在分离出来的两个峰中, 收集保留时间更长的那一个峰, 旋转蒸发除去溶剂, 得到对映异构体的纯品。将上述活性对映异构体的绝对构型指定为 (S)。

消旋体	保留时间 (min)	S 型立体异构体
-----	------------	----------

 实施例 18	6.68	 实施例 40
 实施例 21	4.75	 实施例 41
 实施例 23	5.71	 实施例 42
 实施例 24	4.96	 实施例 43

实施例 44: [5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基]-[1-[4-[5-(2-乙基-2-羟基丁氧基)-2-氟苯基]吡啶-2-基]哌啶-4-基]甲酮



- 5 步骤 1): 将 2-溴乙酸甲酯(14.42 g, 94.24 mmol)、3-溴-4-氟苯酚 (6 g, 31.41 mmol)、碳酸钾(13.03 g, 94.24 mmol) 置于 DMF (30 mL)中, 氩气保护条件下, 80°C反应 12 小时。反应液用乙酸乙酯稀释, 然后用水和饱和食盐水洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 之后过滤减压浓缩, 粗产物柱层析纯化, 最终得到 2-(3-溴-4-氟-苯氧基)乙酸甲酯 6 克, 收率 73%。

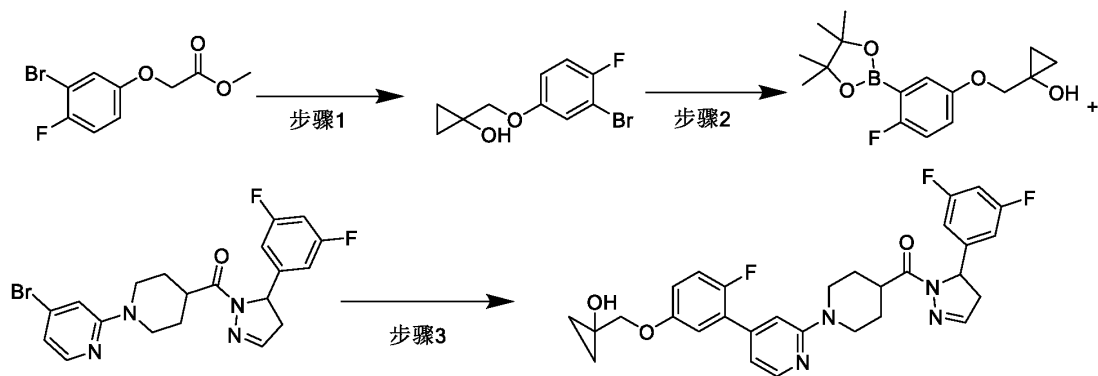
步骤 2): 将 2-(3-溴-4-氟-苯氧基)乙酸甲酯(1 g, 3.80 mmol)溶于四氢呋喃中, 0°C 氩气保护条件下, 滴加乙基溴化镁 (2.0M 的四氢呋喃溶液) (5.7 mL), 此温度下反应 2 小时。加入饱和氯化铵水溶液淬灭反应, 反应液经硅藻土抽滤, 滤液用乙酸乙酯萃取, 有机相经水和饱和食盐水洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 后过滤减压浓缩, 粗产物经柱层析纯化, 最终得到 3-[(3-溴-4-氟-苯氧基)甲基]戊-3-醇 800 毫克, 收率 72%。

5 步骤 3): 将 3-[(3-溴-4-氟-苯氧基)甲基]戊-3-醇 (800 mg, 2.75 mmol), 频哪醇酯(907.06 mg, 3.57 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (120.63 mg, 164.86 μmol)和醋酸钾(539.31 mg, 5.50 mmol)溶于 1,4-二氧六环(15 mL)中, 氩气保护条件下, 缓慢升至 100°C, 反应 8 小时, 冷却至室温, 反应液加硅藻土抽滤, 后用乙酸乙酯稀释, 然后用水和饱和食盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥后, 过滤减压浓缩溶剂, 粗产物柱层析纯化, 最终得到 3-[[4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯氧基]甲基]戊-3-醇 800 毫克, 收率 90%。

10 步骤 4): 将(1-(4-溴吡啶-2-基)哌啶-4-基)(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)甲酮(100 mg, 222.57 μmol)、3-[[4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯氧基]甲基]戊-3-醇(112.92 mg, 333.86 μmol)、碳酸钾(61.52 mg, 445.15 μmol)、Pd(dppf)Cl₂ (16.29 mg, 22.26 μmol)溶于 1,4-二氧六环 (5 mL) 和水(0.5 mL) 的混合溶剂中, 氩气保护条件下, 缓慢升至 100°C, 反应 8 小时。反应液用乙酸乙酯稀释后用水和饱和食盐水洗涤, 取有机相用无水硫酸钠干燥, 后过滤减压浓缩溶剂, 经硅胶柱层析纯化, 最终得到[5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基]-[1-[4-[5-(2-乙基-2-羟基丁氧基)-2-氟苯基]吡啶-2-基]哌啶-4-基]甲酮 40 毫克, 收率 31%。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.16 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.27 – 7.18 (m, 2H), 7.17 – 6.97 (m, 3H), 6.93 (s, 1H), 6.89 – 6.80 (m, 2H), 6.76 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 5.34 (dd, *J* = 12.0, 4.9 Hz, 1H), 4.44 – 4.32 (m, 3H), 3.77 (s, 2H), 3.48 (dd, *J* = 18.8, 12.1 Hz, 1H), 3.37 (dd, *J* = 11.7, 3.9 Hz, 1H), 3.00 – 2.87 (m, 2H), 2.80 – 2.66 (m, 1H), 1.89 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 1.75 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 1.59 – 1.47 (m, 6H), 0.83 (t, *J* = 7.5 Hz, 6H). MS: 581[M+H]⁺

实施例 45: [5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H 吡唑-1-基]-[1-[4-[2-氟-5-[(1-羟基环丙基)甲氧基]苯基]吡啶-2-基]哌啶-4-基]甲酮



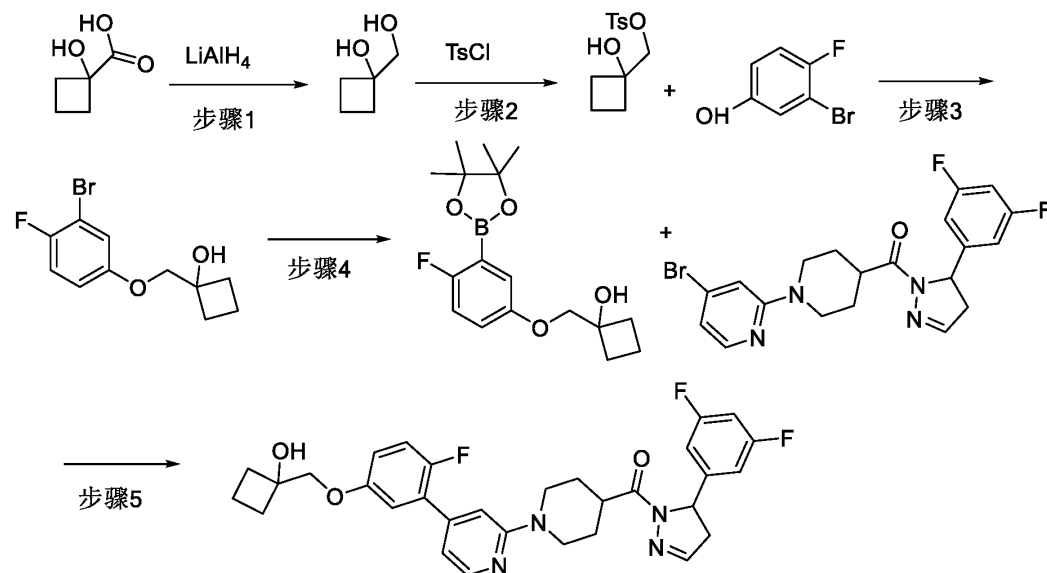
25 步骤 1): 将 2-(3-溴-4-氟-苯氧基)乙酸甲酯(500 mg, 1.80 mmol)溶于 THF (8 mL)中, 0°C 氩气保护条件下, 滴加乙基溴化镁 (2M 的四氢呋喃溶液, 0.9 毫升, 1.80 mmol), 此温度下反应 30 分钟后, 缓慢升至 25°C, 继续反应 16 小时。加入饱和氯化铵水溶液淬灭反应, 过滤得滤液用二氯甲烷萃取, 有机相用饱

和食盐水洗涤后经无水硫酸钠干燥，过滤减压浓缩，硅胶柱层析纯化最终得到 1-[(3-溴-4-氟-苯氧基)甲基]环丙醇 180 毫克，收率 38%。

步骤 2)：将 1-[(3-溴-4-氟-苯氧基)甲基]环丙醇(180 mg, 689.42 μ mol)、频哪醇酯(370.63 mg, 1.46 mmol)、醋酸钾(238.73 mg, 2.43 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (88.99 mg, 121.63 μ mol) 置于 1,4-二氧六环 (10 mL) 中，
5 氩气保护条件下，100℃反应 3 小时，反应液浓缩后经柱层析纯化，最终得到 1-[4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯氧基]-2-甲基-环丙-2-醇 170 毫克，收率 80%。

步骤 3)：将 (1-(4-溴吡啶-2-基)哌啶-4-基)(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)甲酮(80 mg, 178.06 μ mol)、1-[4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯氧基]-2-甲基-环丙-2-醇(71.33 mg, 231.48 μ mol)、碳酸钾(49.22 mg, 356.12 μ mol)、Pd(dppf)Cl₂ (13.03 mg, 17.81 μ mol)溶于 1,4-二氧六环(3 mL)和水(0.4 mL)的混合溶剂中，氩气保护条件下，缓慢升至 80℃，反应 6 小时。反应液用乙酸乙酯稀释，后
10 用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥后过滤减压浓缩溶剂，粗产物柱层析纯化，最终得到[5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H 吡唑-1-基]-[1-[4-[2-氟-5-[(1-羟基环丙基)甲氧基]苯基]吡啶-2-基]哌啶-4-基]甲酮 28 毫克，
15 收率 29%。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.15 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.30 – 7.20 (m, 2H), 7.18 – 7.05 (m, 2H), 7.03 – 6.94 (m, 2H), 6.89 – 6.76 (m, 3H), 5.34 (dd, *J* = 12.0, 5.0 Hz, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.38 (d, *J* = 13.0 Hz, 2H), 3.55 – 3.32 (m, 2H), 2.99 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 2.75 (dd, *J* = 19.0, 5.0 Hz, 1H), 2.55 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 1.91 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 1.76 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 1.63 – 1.46 (m, 2H), 0.97 (t, *J* = 7.3 Hz, 4H). MS: 551[M+H]⁺

实施例 46: (5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)(1-(4-(2-氟-5-((1-羟基环丁基)甲氧基)苯基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)甲酮



20

步骤 1)：将 1-羟基环丁烷羧酸(500 mg, 4.31 mmol)溶于 THF(10 mL)中，氩气保护条件下，室温分批加入氢化铝锂(490.25 mg, 12.92 mmol)，升至 80℃，继续反应 1 小时。冰浴中，依次加入 0.5ml 水，1.5mL

20%NaOH 水溶液, 0.5mL 水, 淬灭完毕后, 过滤并收集滤液, 滤液减压浓缩, 最终得到粗品 1-(羟甲基)环丁醇 400 毫克, 收率 91%。

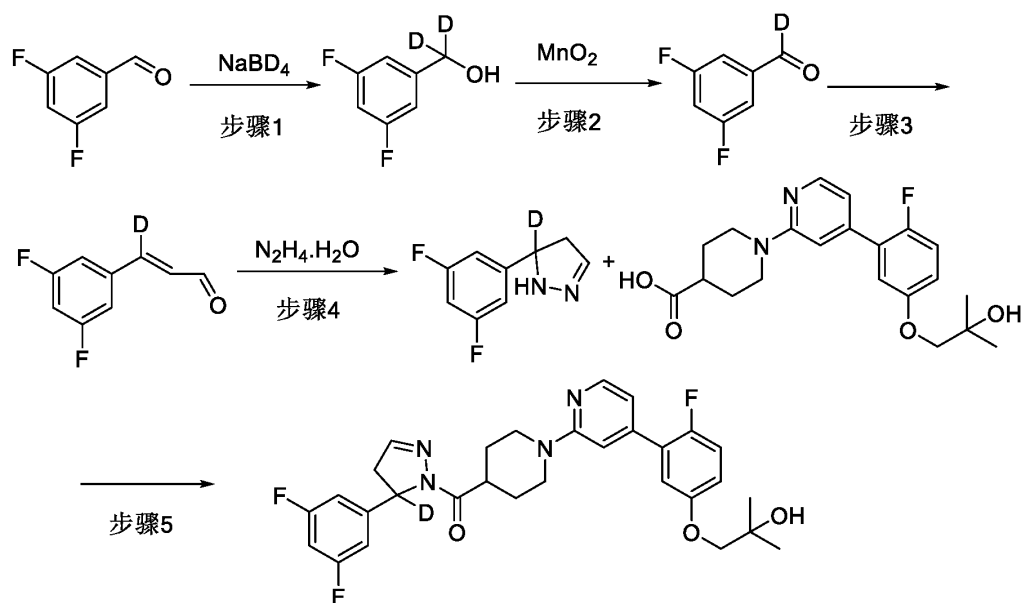
步骤 2): 将 1-(羟甲基)环丁醇(400 mg, 3.92 mmol)、对甲基苯磺酰氯(1.12 g, 5.87 mmol)、三乙胺(1.19 g, 11.75 mmol, 1.64 mL)、DMAP (47.85 mg, 391.65 μ mol) 置于二氯甲烷(20 mL) 中, 氩气保护条件下, 25°C 反应 16 小时。反应液加入饱和碳酸钠水溶液搅拌 30 分钟, 再用乙酸乙酯萃取三次, 有机相经饱和食盐水洗涤后用无水硫酸钠干燥, 过滤减压浓缩, 粗产物柱层析纯化得到(1-羟基环丁基)甲基 4-对甲苯磺酸酯 430 毫克, 收率 43%。

步骤 3): 将(1-羟基环丁基)甲基 4-对甲苯磺酸酯(430 mg, 1.68 mmol)、3-溴-4-氟-苯酚 (106.81 mg, 559.20 μ mol)、碳酸钾(231.86 mg, 1.68 mmol)加入 DMF (10 mL)中, 氩气保护条件下, 80°C加热搅拌反应 16 小时。反应体系加入水, 用乙酸乙酯萃取三次, 有机相经饱和食盐水洗涤后用无水硫酸钠干燥, 过滤减压浓缩, 柱层析纯化最终得到 1-[(3-溴-4-氟-苯氧基)甲基]环丁醇 150 毫克, 收率 98%。

步骤 4): 将 1-[(3-溴-4-氟-苯氧基)甲基]环丁醇(150 mg, 545.23 μ mol)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼烷(179.99 mg, 708.80 μ mol)、Pd(dppf)Cl₂ (23.94 mg, 32.71 μ mol)、醋酸钾(107.02 mg, 1.09 mmol)溶于 1,4-二氧六环(10 mL) 中, 氩气保护条件下, 缓慢升至 100°C, 反应 8 小时。反应液冷却至室温后加硅藻土抽滤, 滤液用乙酸乙酯稀释, 后用水和饱和食盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥后过滤减压浓缩溶剂, 粗产物柱层析纯化(洗脱剂: PE:EA=3:1), 最终得到 1-[[4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯氧基]甲基]环丁醇 (150 mg, 486.77 μ mol, 产率: 89.28%)。

步骤 5): 将(1-(4-溴吡啶-2-基)哌啶-4-基)(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)甲酮 (100 mg, 222.57 μ mol)、1-[[4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯氧基]甲基]环丁醇(107.56 mg, 333.86 μ mol)、碳酸钾(61.52 mg, 445.15 μ mol)、Pd(dppf)Cl₂ (16.29 mg, 22.26 μ mol) 溶于 1,4-二氧六环(5 mL) 和水 (0.5 mL) 的混合溶剂中, 氩气保护条件下, 缓慢升至 100°C, 反应 8 小时。反应液用乙酸乙酯稀释, 经水和饱和食盐水洗涤后再用无水硫酸钠干燥, 过滤减压后浓缩溶剂, 柱层析纯化得到(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)(1-(4-(2-氟-5-((1-羟基环丁基)甲氧基)苯基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)甲酮(40 毫克, 收率 32%)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.16 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.29 – 7.19 (m, 2H), 7.17 – 7.00 (m, 3H), 6.94 (s, 1H), 6.88 – 6.74 (m, 3H), 5.34 (dd, *J* = 12.0, 5.0 Hz, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.40 (dd, *J* = 13.4, 3.7 Hz, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.48 (dd, *J* = 19.1, 12.0 Hz, 1H), 3.40 – 3.35 (m, 1H), 3.01 – 2.87 (m, 2H), 2.74 (dd, *J* = 18.9, 4.9 Hz, 1H), 2.11 (t, *J* = 9.1 Hz, 2H), 2.00 (dt, *J* = 12.5, 9.5 Hz, 2H), 1.89 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 1.75 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 1.66 – 1.49 (m, 4H). MS: 565[M+H]⁺

实施例 47: (5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基-5-氘)(1-(4-(2-氟-5-(2-羟基-2-甲基丙氧基)苯基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)甲酮



步骤 1): 将 3,5-二氟苯甲醛 (800 mg, 5.63 mmol) 置于 THF (18 mL) 中, 0°C 下向溶液中分批加入 NaBD₄(354mg), 0°C 反应 2 小时。反应液加 0.5mL 丙酮淬灭后减压浓缩, 经硅胶柱纯化最终得到二氘-(3,5-二氟苯基)甲醇 800 毫克, 收率 97.24%。

5 步骤 2): 将二氘-(3,5-二氟苯基)甲醇(800 mg, 5.47 mmol)置于二氯甲烷 (54 mL) 中, 向溶液中加入 MnO₂(2.38g), 25°C 反应 20 小时。反应液过滤收集滤液后减压浓缩, 最终得到粗品氘代 3,5-二氟苯甲醛 600 毫克, 收率 77%。

步骤 3): 将氘代 3,5-二氟苯甲醛 (143 mg, 999.24 μmol)、乙醛(66.03 mg, 1.50 mmol) 置于水中, 氩气保护, 0°C 下向反应液中滴加 1N 的 NaOH 水溶液 (1.1 mL), 25°C 下反应 16 小时。TLC 显示没有原料后,
10 向反应液中加入水, 用乙酸乙酯萃取三次, 有机相用饱和食盐水洗涤, 后用无水硫酸钠干燥, 过滤减压浓缩后柱层析 (PE:EA=20:1) 纯化, 最终得到(E)-3-氘-3-(3,5-二氟苯基)丙-2-烯醛 60 毫克, 收率 36%。

步骤 4): 把水合肼(17.05 mg, 532.08 μmol) 加入到乙醇(2 mL)中, 搅拌状态下, 加入乙酸(36.21 mg, 603.03 μmol, 34.49 μL), 升温至 40°C, 缓慢滴加(E)-3-氘-3-(3,5-二氟苯基)丙-2-烯醛(60 mg, 354.72 μmol), 于 80°C 封管加热并反应过夜。将反应液浓缩, 经硅胶板纯化 (PE/EtOAc=3:1) 得到产物 5-氘-5-(3,5-二氟苯基)-
15 4,5-二氢吡啶 20 毫克, 收率 31%。

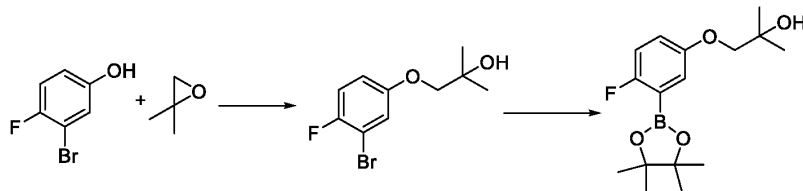
步骤 5): 将 1-[4-[2-氟-5-(2-羟基-2-甲基-丙氧基)苯基]-2-吡啶基]哌啶基-4-甲酸 (178.13 mg, 458.58 μmol)、
5-氘-5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢吡啶(70 mg, 382.15 μmol)、HATU (174.36 mg, 458.58 μmol)、DIEA (148.17 mg, 1.15 mmol, 199.68 μL) 置于 DMF (5 mL) 中, 氩气保护条件下, 25°C 反应 16 小时。反应液用二氯甲烷
20 稀释后经饱和食盐水洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 后过滤减压浓缩, 得到的产物进一步用高效制备液相纯化, 最终得到(5-(3,5-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡啶-1-基-5-氘)(1-(4-(2-氟-5-(2-羟基-2-甲基丙氧基)苯基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)甲酮 50 毫克, 收率 24%。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.16 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.28 – 7.18 (m, 2H), 7.17 – 6.97 (m, 3H), 6.93 (s, 1H),

6.88 – 6.80 (m, 2H), 6.85 – 6.73 (m, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.44 – 4.36 (m, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.48 (dd, $J = 19.1, 1.7$ Hz, 1H), 3.37 (dt, $J = 7.5, 3.6$ Hz, 1H), 3.01 – 2.87 (m, 2H), 2.74 (dd, $J = 19.0, 1.8$ Hz, 1H), 1.90 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 1.76 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 1.65 – 1.44 (m, 2H), 1.21 (s, 6H). MS: 554[M+H]⁺

1-[4-[2-氟-5-(2-羟基-2-甲基-丙氧基)苯基]-2-吡啶基]哌啶基-4-甲酸的合成:

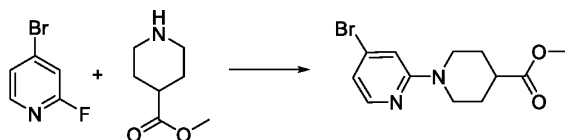
5 (一) 1-[4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯氧基]-2-甲基-丙-2-醇的合成



第一步: 将 3-溴-4-氟-苯酚 (5 g, 26.18 mmol)、2,2-二甲基环氧乙烷 (5.66 g, 78.54 mmol)、碳酸钾(10.85 g, 78.54 mmol)置于 DMF (50 mL) 中, 氩气保护条件下, 于 100 °C 反应 16 小时。反应液用二氯甲烷稀释后经饱和食盐水洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 然后过滤减压浓缩, 最终得到 1-(3-溴-4-氟-苯氧基)-2-甲基-丙-2-醇 (5 g, 19.00 mmol, 收率 72.6%)。

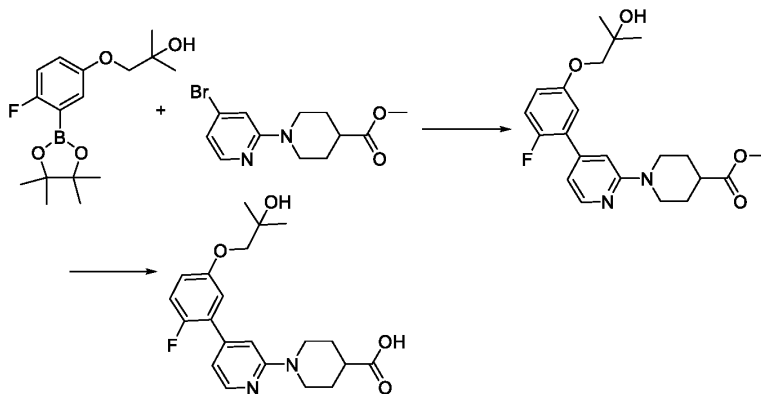
第二步: 将 1-(3-溴-4-氟-苯氧基)-2-甲基-丙-2-醇(30 g, 114.02 mmol)、频哪醇酯 (34.75 g, 136.83 mmol)、醋酸钾(22.38 g, 228.05 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (4.17 g, 5.70 mmol) 置于 1,4-二氧六环(300 mL) 中, 氩气保护条件下, 于 90 °C 反应 16 小时。反应液过滤减压浓缩, 粗产物柱层析纯化, 最终得到 1-[4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯氧基]-2-甲基-丙-2-醇 (25 g, 80.60 mmol, 收率 70.7%)。

15 (二) 1-(4-溴-2-吡啶基)哌啶基-4-甲酸甲酯的合成



将 2-氟-4-溴-吡啶 (3.52 g, 20 mmol) 和哌啶基-4-甲酸甲酯 (2.86 g, 20.00 mmol) 溶于 DMF (50 mL), 加入三乙胺 (4.05 g, 40.00 mmol, 5.58 mL), 加热至 80°C 反应 3 小时。反应液降至室温后加水稀释, 用乙酸乙酯萃取两次, 将有机相合并, 并用饱和食盐水洗涤三次, 然后干燥浓缩, 剩余物用硅胶柱层析纯化得到产品 1-(4-溴-2-吡啶基)哌啶基-4-甲酸甲酯 (5.1 g, 17.05 mmol, 收率 85.2%)

20 (三) 1-[4-[2-氟-5-(2-羟基-2-甲基-丙氧基)苯基]-2-吡啶基]哌啶基-4-甲酸的合成

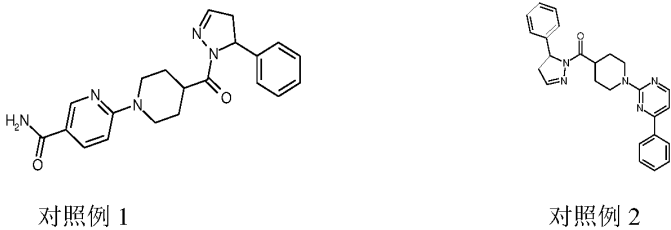


第一步：将 1-[4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯氧基]-2-甲基-丙-2-醇(372.20 mg, 1.2 mmol) 和 1-(4-溴-2-吡啶基)哌啶基-4-甲酸甲酯(299.16 mg, 1.00 mmol) 溶解在 1,4-二氧六环(10 mL) 中, 加入 Pd(dppf)Cl₂ (878.04 mg, 1.20 mmol) , 置换氮气环境, 升温 80℃ 反应 1 小时, 体系降至室温, 垫硅藻土过滤, 滤液浓缩得粗品, 硅胶板纯化得到 1-[4-[2-氟-5-(2-羟基-2-甲基-丙氧基)苯基]-2-吡啶基]哌啶基-4-甲酸甲酯 (400 mg, 993.89 μmol, 收率 82.8%)

第二步：将 1-[4-[2-氟-5-(2-羟基-2-甲基-丙氧基)苯基]-2-吡啶基]哌啶基-4-甲酸甲酯(400 mg, 993.89 μmol) 溶解在 MeOH (5 mL) 中, 加入 LiOH·H₂O (83.41 mg, 1.99 mmol) , 常温反应 1 小时, 反应液浓缩后加水, 以及盐酸调节至 pH=6, 收集析出的固体, 干燥得产品 1-[4-[2-氟-5-(2-羟基-2-甲基-丙氧基)苯基]-2-吡啶基]哌啶基-4-甲酸(350 mg, 901.06 μmol, 收率 90.66%)

对照例

参照 WO2018/092089 公开的内容, 合成了如下两个化合物作为对照。



实验例 1. 化合物对 HT29 细胞中 RIPK1 磷酸化抑制的 Western Blot 检测

本实验通过 Western blot 检测诱导 HT29 细胞程序性坏死过程中待测化合物对胞内 RIPK1 及其磷酸化的影响, 以验证化合物对 RIPK1 磷酸化的抑制作用。

一. 主要实验试剂/仪器

名称	货号	品牌
McCoy's 5A	SH30200.01	Hyclone
BCA 蛋白浓度测定试剂盒	P0012	碧云天
HT29 细胞	HTB-38	ATCC
Phospho-RIP (Ser166) (D1L3S) Rabbit mAb	65746s	CST
RIP (D94C12) XP Rabbit mAb	3493s	CST
Anti-rabbit IgG (H+L) (DyLight 680 Conjugate)	5366s	CST
Anti-rabbit IgG (H+L) (DyLight 800 4X PEG Conjugate)	5151s	CST
β-Actin(8H10D10)Mouse mAb	3700s	CST
Precision Plus Protein™ Dual Color Standards	1610374	Bio-Rad
10%Mini-PROTEAN® TGX Stain-Free™ Protein Gels	4568034	Bio-Rad
AT-406 (SM-406)	S2754	Selleck chem
Z-VAD-FMK	S7023	Selleck chem

Human TNF- α	300-01A-10	Peprtech
电泳仪电源 PowerPacTM 基础电泳仪电源	1645050	Bio-Rad
Mini-PROTEAN® Tetra 电泳槽	1658004	Bio-Rad
Trans-Blot® TurboTM 全能型蛋白转印系统	1704155	Bio-Rad
Odyssey CLX 红外荧光扫描成像系统	CLX-1688	LI-COR

表 3. 实验例 1 所用主要试剂与仪器

二. 实验过程

1. 细胞收集及蛋白样品提取

- 5
- a) 收集状态良好的 HT29 细胞，用 McCoy's 5A 完全培养基重悬计数，以 1×10^6 /1 mL/孔的细胞密度将细胞种植于 12 孔板中，在 37 °C 细胞培养箱中过夜。
- b) 向上述 12 孔板中先加 Z-VAD-FMK（终浓度为 20 μ M），30 分钟后再加入诱导剂（其中 TNF- α 终浓度为 20ng/mL，AT-406 终浓度为 100nM）以及不同浓度的待测化合物，在 37 °C 细胞培养箱中孵育 7 小时。
- 10
- c) 完全裂解液的配制：取一管分装好的 RIPA 裂解液，解冻后分别加入磷酸酶抑制剂、Roche 蛋白酶抑制剂（磷酸酶抑制剂：RIPA=1:100；Roche 蛋白酶抑制剂：RIPA=4:100），放在冰上待用。
- d) 弃细胞培养液上清，用 PBS 洗 2 遍后于每孔中加入配制好的完全细胞裂解液 100 μ L，冰上裂解 15 分钟，裂解过程中间歇摇晃；
- e) 裂解完全后转移至提前标记好的 1.5 mL 离心管中于 4°C，14000 rpm 下离心 20 分钟；
- 15
- f) 取上清，转移至做好标记的 600 μ L 离心管中，置于冰上。
- g) 用 BCA 试剂盒检测并计算蛋白浓度；
2. 预制胶每孔加入待测蛋白样品或者预染双色蛋白分子量标准品，蛋白上样量为 40~50 ug/孔。
3. 恒压 100V 条件下电泳，当凝胶上预染双色蛋白分子量标准品条带跑出泳道下边缘时，停止电泳。
4. 电泳结束后，取下凝胶夹，用剥胶铲轻轻撬起短玻璃板，弃去上层浓缩胶，轻轻剥下分离胶后置于
- 20
- 转膜液中。
5. 根据凝胶大小剪一块大小适中的 NC 膜，先用纯水浸湿，然后浸入预冷过的转膜液中；同时将滤纸浸泡在转膜缓冲液中。
6. 在转印匣中按照滤纸、NC 膜、凝胶、滤纸的顺序组装，然后将转印匣放入 Trans-Blot® Turbo 内，调取仪器自带的“Standard SD”程序完成转膜。
- 25
7. 用去离子水稍加漂洗载有蛋白的 NC 膜，根据 Marker 条带指示按所需检测蛋白的分子量大小裁剪膜，加入封闭液使膜浸没，于室温下在摇床上缓慢摇动封闭 1 小时。

8. 封闭完成后将 NC 膜放入抗体孵育盒中，加入稀释好的一抗后于室温下摇床上轻摇孵育 1 小时。
9. 孵育完成后用 TBST 洗膜 3 次，每次 10 分钟。
10. 根据一抗来源选择二抗，按 1:10000~1:15000 比例用二抗稀释液稀释二抗，加入抗体孵育盒后将膜浸没于其中，于室温下摇床上轻摇孵育 1 小时。
- 5 11. 孵育完成后用 TBST 洗膜 3 次，每次 10 分钟。
12. 用纯水漂洗膜一次，用 Odyssey CLX 红外荧光扫描成像系统扫描膜获取图像，并采用其系统自带的灰度读取功能读取条带的荧光信号值。

三. 典型实验结果及分析

根据荧光强度值计算目标蛋白其磷酸化相对于目标蛋白的表达占比，进而以对照组为基准计算给药组中目标蛋白磷酸化的标准化表达倍数，计算方法如下：

目标蛋白磷酸化的标准化表达倍数= A/B

A: 加药组目标蛋白磷酸化的荧光强度值/加药组目标蛋白的荧光强度值

B: 不加药组目标蛋白磷酸化的荧光强度值/不加药组目标蛋白的荧光强度值

通过上述方法对实施例 40 的化合物进行了测试，结果如图 1 和图 2 所示，图 1 是不同浓度化合物下 RIPK1 总蛋白和磷酸化蛋白的 Western Blot 图片，图 2 是根据上图条带荧光强度值进行定量计算得到的 RIPK1 磷酸化相对于 RIPK1 总蛋白的表达占比。实验结果显示实施例 40 的化合物直接抑制了 RIPK1 的磷酸化活性并呈现剂量依赖关系，而对 RIPK1 无明显的抑制作用。

实验例 2. 化合物抑制细胞坏死的实验方法（CCK8 法）

本实验例 2 在诱导 HT29 和 L929 细胞系细胞程序性坏死的条件下，加入不同浓度的待测化合物，测试待测化合物对程序性坏死的拯救效果的 IC₅₀。

一 主要实验试剂、仪器及材料

名称	品牌	货号/名称
DMSO	Sigma	D2650 (100 mL)
台盼蓝	GENIA Stock	G8003
McCOY's 5A	Hyclone	SH30200.01
MEM	Hyclone	SH30024.01
胎牛血清	Hyclone	SV30087.03
马血清	GIBCO	16050122
CCK-8	同仁化学	CK04

GSK2982772	Selleckchem	S8484
AT-406	Selleckchem	S2754
Z-VAD-FMK	Selleckchem	S7023
Human TNF- α	PeptoTech	300-01A
Murine TNF- α	PeptoTech	315-01A)
HT29	ATCC	HTB-38
L929	ATCC	CCL-1
多功能读板机	PerkinElmer	Envision

表 4. 试验例 2 所用主要试剂与仪器

化合物：溶于 DMSO 配成 10 mM 溶液；

TNF- α ：初始浓度为 100 $\mu\text{g/mL}$ ；

Z-VAD-FMK：溶于 DMSO 配成 10 mM 溶液；

AT-406：溶于 DMSO 配成 10 mM 溶液。

细胞系：HT29 用含 10%胎牛血清、100 U/mL 青霉素、100 $\mu\text{g/mL}$ 链霉素的 McCoy's 5A 培养基培养，L929 用含 10%马血清、100 U/mL 青霉素、100 $\mu\text{g/mL}$ 链霉素的 MEM 培养基培养。

二 具体实验方法：

1. 用 DMSO 溶解待测化合物形成储藏液并进行梯度稀释，然后再用相应培养基稀释得到 10 倍工作浓度溶液。
2. 将处于对数生长期的细胞用培养液稀释调整至特定细胞浓度，添加 80 μL 细胞悬液至 96 孔板中，使得 HT29 和 L929 的细胞密度分别为 1.2×10^4 cells/孔和 2.0×10^4 cells/孔。置于 37°C、5%二氧化碳气体培养箱中培养过夜。
3. 在已接种细胞的 96 孔板中每孔加入 10 μL 化合物溶液。待测化合物最高浓度为 10 μM ，9 个浓度，4 倍梯度稀释，双复孔。同时设置不加化合物的对照组。
4. 细胞继续培养 30 分钟后，于每孔中加入 10 μL 诱导剂混合液，其中 HT29 细胞中 Human TNF- α 、AT-406 和 Z-VAD-FMK 的终浓度分别为 20 ng/mL，1 μM 和 20 μM ；L929 细胞中 Murine TNF- α 和 Z-VAD-FMK 的终浓度分别为 20 ng/mL 和 25 μM 。
5. 将已加化合物和诱导剂的 96 孔板置于 37°C、5%二氧化碳气体培养箱中继续培养，其中 HT29 细胞培养 16 小时，L929 细胞培养 4-8 小时后，用 CCK8 检测细胞活力，并用 GraphPad Prism 软件制作量效曲线并计算 IC_{50} 。

表 5 列出了本发明中部分化合物抑制 HT29 和 L929 细胞坏死的测定结果，其中 A 表示 IC₅₀ 小于或等于 10 nM，B 表示 IC₅₀ 大于 10 nM 但小于或等于 50 nM，C 表示 IC₅₀ 大于 50 nM 但小于或等于 100 nM，D 表示 IC₅₀ 大于 100 nM 但小于或等于 400 nM，E 表示 IC₅₀ 大于 400 nM 但小于或等于 4000 nM，F 表示 IC₅₀ 大于 4000 nM。

5 由下表所示的结果可以发现，本申请的化合物对于人源 HT29 细胞和鼠源 L929 细胞均表现出非常优异的抑制活性，其中对于人源 HT29 细胞的抑制活性优于对于鼠源 L929 细胞的抑制活性，但是差异较小。而对照例 1 和对照例 2 的化合物，对于人源 HT29 细胞的抑制活性显著劣于本申请的化合物，同时，二者对于鼠源 L929 细胞几乎没有抑制活性，没有得到有意义的测试结果。

表 5、本发明部分化合物抑制 HT29 细胞坏死的测定结果					
实施例 编号	HT29 IC ₅₀ (nM)	L929 IC ₅₀ (nM)	实施例 编号	HT29 IC ₅₀ (nM)	L929 IC ₅₀ (nM)
1	B	C	23	A	A
2	B	C	24	A	B
3	B	C	25	A	B
4	B	B	26	A	B
5	B	C	27	A	C
6	B	C	28	A	C
7	B	B	29	B	C
8	B	B	30	A	C
9	B	B	31	A	B
10	A	A	32	A	B
11	B	C	33	A	B
12	A	C	34	B	C
13	B	C	35	B	C
14	B	B	36	A	C
15	A	B	37	A	B
16	B	C	38	B	C
17	B	C	39	A	C
18	A	C	40	A	B
19	A	B	41	A	B
20	B	B	42	A	A
21	A	B	43	A	B
22	A	C			
44	A	B	46	A	B
45	A	B	47	B	B
对照例 1	E	F	对照例 2	E	F

10

实验例 3. 小分子化合物药代动力学试验

本实验通过对 SD 大鼠、CD-1 小鼠或比格犬单次口服及静脉注射给予本申请部分化合物后，研究了本申请化合物的药代动力学特征，及本申请化合物穿透血脑屏障的能力。

(一) 所用试剂、仪器以及动物

表 6. 试验试剂

试剂	供应商	货号	批号
DMSO	Innochem	D3851	INAH03010
Kolliphor®HS 15 (Solutol)	SIGMA	42966	BCBZ6212
乙腈	Fisher	75-05-8	186342
甲酸	DIKMA	64-18-6	2486917
乙酸铵	SIGMA	431311	MKCD5084
超纯水	自制	-	-

表 7. 试验仪器

仪器	品牌	型号
液相质谱联用仪 (LC-MS)	AB Sciex	5500 Q-trap
高速冷冻离心机	Thermo	ST 40R
十万分之一天平	梅特勒	XPE205
单孔移液器	Eppendorf	Research plus 系列
电动 12 孔排枪	Thermo	Novus 系列

表 8. 试验动物

动物&品系:	SD大鼠 (雄性)	CD-1小鼠 (雄性)	比格犬 (雄性)
动物等级:	SPF级	SPF级	普通级
动物来源:	北京华阜康生物科技 股份有限公司	北京华阜康生物科技股 份有限公司	北京玛斯生物技术有限 公司
体重范围, 年 龄:	给药首日180g-350g, 8周 (以体重为主)	给药首日20g-30g, 8周 (以体重为主)	给药首日6-15kg, 6-12 月 (以体重为主)

5

(二) 样品制剂配制

1. 静脉注射 (IV) 组: 称取适当数量的待测化合物, 完全溶解于适当体积的溶媒中, 进行搅拌、涡流和/或超声处理。得到溶液后, 将逐渐增加溶媒至终体积以达到目标浓度, 涡旋、超声, 得到均一溶液, 用 0.22 μm 的 PVDF 滤膜过滤。
102. 口服 (PO) 组: 称取适当数量的待测化合物, 完全溶解于适当体积的溶媒中, 进行搅拌、涡流和/或超声处理。得到溶液后, 将逐渐增加溶媒至终体积以达到目标浓度, 涡旋、超声, 得到均一溶液。

表 9. 测试化合物所进行的药代动力学试验及溶媒配制

化合物	实验	IV/PO 组给药溶媒
-----	----	-------------

实施例 18	大鼠 PK&BBB	IV/PO: DMSO/Solutol/H ₂ O=5/10/85
实施例 18	比格犬 PK	IV: 0.9%NaCl +3 摩尔倍马来酸 PO: Solutol/H ₂ O=10/90
实施例 40	小鼠 PK&BBB	IV/PO: DMSO/Solutol/H ₂ O=5/10/85
实施例 40	大鼠 PK&BBB	IV/PO: DMSO/Solutol/H ₂ O=5/10/85
实施例 42	大鼠 PK&BBB	IV/PO: DMSO/Solutol/H ₂ O=5/10/85+2 摩尔倍马来酸
实施例 42	比格犬 PK	IV: 0.9%NaCl+2.5 摩尔倍盐酸 PO: Solutol/H ₂ O=5/95

(三) 给药及取样

根据动物体重对动物随机分组，分组后各组动物体重相当（不超过平均体重的±20%）。同时，IV 组不禁食，PO 组禁食过夜（>12 小时），并于给药后 2 小时给予食物。所有动物自由饮水。以下表 10 和表 11 分别给出了给药方案和药代动力学采样方案。

表 10-1. 实施例 18、实施例 40 和实施例 42 大鼠 PK 给药方案

分组	给药方式	动物数量	样品	给药剂量 (mg/kg)	给药体积 (mL/kg)	制剂浓度 (mg/mL)
1	IV	3	全血	3	1	3
2	PO	3	全血	30	10	3
3	PO	3	全血/脑	30	10	3

表 10-2. 实施例 40 小鼠 PK 给药方案

分组	给药方式	动物数量	样品	给药剂量 (mg/kg)	给药体积 (mL/kg)	制剂浓度 (mg/mL)
1	IV	3	全血	2	5	0.4
2	PO	3	全血	20	10	2
3	PO	3	全血/脑	20	10	2

表 10-3. 实施例 18 比格犬 PK 给药方案

分组	给药方式	动物数量	样品	给药剂量 (mg/kg)	给药体积 (mL/kg)	制剂浓度 (mg/mL)
1	IV	3	血浆	1	1	1
2	PO	2	血浆	3	3	1

表 10-4. 实施例 42 比格犬 PK 给药方案

分组	给药方式	动物数量	样品	给药剂量 (mg/kg)	给药体积 (mL/kg)	制剂浓度 (mg/mL)
----	------	------	----	-----------------	-----------------	-----------------

1	IV	3	全血	1	1	1
2	PO	3	全血	3	3	1

表 11-1. 大鼠药代动力学采样方案

分组	给药方式	样品采集	抗凝剂	药代动力学时间点
1	IV	颈静脉插管 (JVC)	K ₂ EDTA	全血：给药前，给药后 5、15、30 分钟、1、2、4、7 和 24 小时
2	PO	颈静脉插管 (JVC)	K ₂ EDTA	全血：给药前，给药后 15、30 分钟、1、2、4、7 和 24 小时
3	PO	心脏采血，麻醉动物，采集脑组织。	K ₂ EDTA	全血：2 小时 脑组织：2 小时

按照上述方案对大鼠进行给药，并在预定的时间点进行血液和脑组织样品的采集和处理（采集和处理按本领域常规方法进行）。

5

表 11-2. 小鼠药代动力学采样方案

分组	给药方式	样品采集	抗凝剂	药代动力学时间点
1	IV	足背	K ₂ EDTA	全血：给药前，给药后 5、15、30 分钟、1、2、4、7 和 24 小时
2	PO	足背	K ₂ EDTA	全血：给药前，给药后 15、30 分钟、1、2、4、7 和 24 小时
3	PO	心脏采血，麻醉动物，采集脑组织。	K ₂ EDTA	全血：2 小时 脑组织：2 小时

按照上述方案对小鼠进行给药，并在预定的时间点进行血液和脑组织样品的采集和处理（采集和处理按本领域常规方法进行）。

表 11-3. 实施例 18 的比格犬药代动力学采样方案

分组	给药方式	样品采集	抗凝剂	药代动力学时间点
1	IV	末梢血管穿刺(头静脉或隐静脉)	K ₂ EDTA	血浆：给药前，给药后 5、15、30 分钟、1、2、4、7 和 24 小时
2	PO	末梢血管穿刺(头静脉或隐静脉)	K ₂ EDTA	血浆：给药前，给药后 15、30 分钟、1、2、4、7 和 24 小时

10

表 11-4. 实施例 42 的比格犬药代动力学采样方案

分组	给药方式	样品采集	抗凝剂	药代动力学时间点
----	------	------	-----	----------

1	IV	末梢血管穿刺(头静脉或隐静脉)	K ₂ EDTA	全血：给药前，给药后 5、15、30 分钟、1、2、4、7 和 24 小时
2	PO	末梢血管穿刺(头静脉或隐静脉)	K ₂ EDTA	全血：给药前，给药后 15、30 分钟、1、2、4、7 和 24 小时

(五) 样品分析

脑称重，加入 4 倍的超纯水匀浆。全血样品和脑匀浆液分别加入 6 倍体积的乙腈（小鼠 PK 的全血样品加入 20 倍体积的乙腈），涡旋 1min 后，4℃，4500rpm 离心 15min，根据仪器响应，上清液用稀释液稀释，用 LC/MS 分析样品。

(六) 数据分析：

将用 WinNonlin 软件进行药代动力学参数计算。如有适用的血浆/全血的药物浓度-时间数据，将计算以下药代动力学参数：CL（清除率）；V_d（表观分布容积）；T_{1/2}（消除半衰期）；C_{max}（达峰浓度）；T_{max}（达峰时间）；AUC（血药浓度-时间曲线下面积）；MRT（平均滞留时间）；F%（生物利用度）。

测试结果示于下表 12-14 中，分别给出了本申请实施例化合物 18、40 和 42 在各时间点的血药浓度，以及各药代动力学参数值，同时给出了本申请实施例化合物 18、40 和 42 在大鼠或小鼠的脑和血液中的浓度及其比值。由上面的结果可知，本申请实施例 18、40 和 42 的化合物表现出了优异的药代动力学性质以及穿透血脑屏障的能力。

表 12-1. 本申请实施例 18 的化合物的**大鼠/比格犬试验**的血药浓度（ng/mL）

时间点 (hr)	大鼠		比格犬	
	IV 3 mg/kg	PO 30 mg/kg	IV 1 mg/kg	PO 3 mg/kg
0	0	0	0	0
0.083	1169 ± 149	/	843 ± 237	/
0.25	571 ± 31	85.6 ± 26.6	575 ± 222	469
0.5	275 ± 24	239 ± 47	334 ± 229	1064
1	94.7 ± 10.7	309 ± 103	170 ± 148	1455
2	25.5 ± 4.7	165 ± 90	57.9 ± 63.2	932
4	4.13 ± 0.75	68.7 ± 31	26.0 ± 24.1	138
7	0.927 ± 0.301	23.5 ± 5.2	10.0 ± NA	82.4
24	NA	0.557 ± NA	NA	4.41

表 12-2. 本申请实施例 40 的化合物的**小鼠/大鼠试验**的血药浓度（ng/mL）

时间点 (hr)	小鼠		大鼠	
	IV 2 mg/kg	PO 20 mg/kg	IV 3 mg/kg	PO 30 mg/kg
0	0	0	0	0

0.083	632 ± 86	/	865 ± 45	/
0.25	323 ± 81	284 ± 26	496 ± 33	185 ± 86
0.5	150 ± 53	405 ± 46	295 ± 29	416 ± 92
1	60.7 ± 28.5	399 ± 77	119 ± 14	547 ± 248
2	12.3 ± 8.4	163 ± 2	61.9 ± 8.5	372 ± 258
4	1.77 ± 1.12	34.9 ± 19.0	13.2 ± 5	109 ± 99
7	0.854 ± NA	4.85 ± 3.83	2.37 ± 0.77	59.8 ± 34.9
24	NA	NA	NA	0.930 ± NA

表 12-3. 本申请实施例 42 的化合物的**大鼠/比格犬试验**的血药浓度 (ng/mL)

时间点 (hr)	大鼠		比格犬	
	IV 3 mg/kg	PO 30 mg/kg	IV 1 mg/kg	PO 3 mg/kg
0	0	0	0	0
0.083	798 ± 302	/	535 ± 62	/
0.25	565 ± 166	266 ± 89	451 ± 77	645 ± 362
0.5	445 ± 70	654 ± 74	390 ± 13	1323 ± 406
1	368 ± 53	1253 ± 67	253 ± 49	1174 ± 696
2	303 ± 39	1297 ± 178	236 ± 69	1315 ± 320
4	269 ± 25	1380 ± 387	176 ± 29	560 ± 231
7	199 ± 23	1553 ± 153	133 ± 14	406 ± 145
24	19.9 ± 2.4	237 ± 95	32.9 ± 13.5	260 ± 19

表 13-1. 本申请实施例 18 的化合物的**大鼠/比格犬试验**的药代参数

参数	大鼠		比格犬	
	IV 3 mg/kg	PO 30 mg/kg	IV 1 mg/kg	PO 3 mg/kg
T _{max} (hr)	/	1.00 ± 0.00	/	1.00
C _{max} (ng/mL)	/	309 ± 103	/	1455
T _{1/2} (hr)	1.06 ± 0.07	3.10 ± 0.24	1.13 ± 0.65	4.55
AUC _{0-t} (hr*ng/mL)	559 ± 62	922 ± 357	682 ± 447	4213
AUC _{inf} (hr*ng/mL)	560 ± 62	967 ± 285	699 ± 474	4239
Cl _{obs} (mL/min/kg)	90.1 ± 10.7	/	31.4 ± 17.4	/
V _d (L/kg)	8.24 ± 0.68	/	2.42 ± 0.54	/
F%	/	17.3 ± 5.1	/	183

5 表 13-2. 本申请实施例 40 的化合物的**小鼠/大鼠试验**的药代参数

参数	小鼠	大鼠
----	----	----

	IV 2 mg/kg	PO 20 mg/kg	IV 3 mg/kg	PO 30 mg/kg
T _{max} (hr)	/	0.833 ± 0.289	/	1.17 ± 0.76
C _{max} (ng/mL)	/	421 ± 64	/	581 ± 228
T _{1/2} (hr)	0.755 ± 0.299	0.967 ± 0.208	1.07 ± 0.08	2.84 ± 0.46
AUC _{0-t} (hr*ng/mL)	307 ± 82	861 ± 54	588 ± 56	1904 ± 868
AUC _{inf} (hr*ng/mL)	308 ± 82	869 ± 57	592 ± 57	1968 ± 768
Cl _{obs} (mL/min/kg)	114 ± 30.5	/	85.0 ± 8.4	/
V _d (L/kg)	6.97 ± 1.13	/	7.84 ± 0.50	/
F%	/	28.2 ± 1.9	/	33.2 ± 13.0

表 13-1. 本申请实施例 42 的化合物的大鼠/比格犬试验的药代参数

参数	大鼠		比格犬	
	IV 3 mg/kg	PO 30 mg/kg	IV 1 mg/kg	PO 3 mg/kg
T _{max} (hr)	/	6.00 ± 1.73	/	1.17 ± 0.76
C _{max} (ng/mL)	/	1583 ± 205	/	1510 ± 396
T _{1/2} (hr)	5.25 ± 0.14	6.33 ± 1.56	8.72 ± 3.00	18.1 ± 5.0
AUC _{0-t} (hr*ng/mL)	3986 ± 225	24192 ± 2747	2923 ± 268	11174 ± 2941
AUC _{inf} (hr*ng/mL)	4137 ± 234	26495 ± 3062	3376 ± 342	18035 ± 939
Cl _{obs} (mL/min/kg)	12.1 ± 0.7	/	4.97 ± 0.51	/
V _d (L/kg)	5.50 ± 0.38	/	3.70 ± 1.05	/
F%	/	64.0 ± 7.4	/	127 ± 28

表 14. 本申请实施例 18、40 和 42 的化合物在脑和全血中的浓度及比值 (采样时间, 给药后 2h)

实施例	种属	给药剂量 (mg/kg)	血药浓度 (ng/mL)	脑浓度 (ng/g)	脑/血 比值
18	大鼠	30	266	397	1.49
40	小鼠	20	132	244	1.85
40	大鼠	30	274	309	1.13
42	大鼠	30	2153	1970	0.915

5

本发明所提供的生物学数据表明, 本发明的化合物有利于治疗或预防由于 RIPK1 激酶异常而引起的疾病。因此, 本发明的化合物有利于治疗与 RIPK1 相关的疾病包括眼底疾病、干眼症、银屑病、白癜风、皮炎、斑秃、类风湿性关节炎、结肠炎、多重硬化、系统性红斑狼疮、克罗恩病、动脉粥样化、

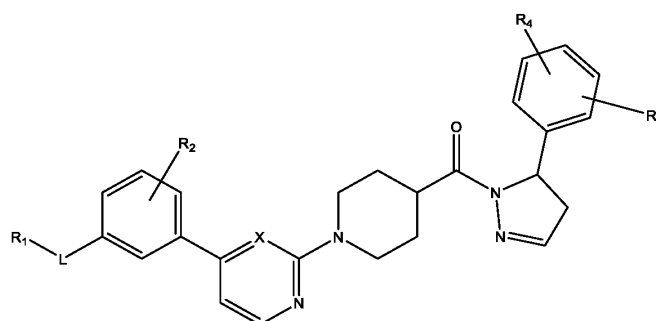
肺纤维化、肝纤维化、骨髓纤维化、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、乳腺癌、胰腺癌、神经胶质瘤、胶质母细胞瘤、卵巢癌、子宫颈癌、结肠直肠癌、黑色素瘤、子宫内膜癌、前列腺癌、膀胱癌、白血病、胃癌、肝癌、胃肠间质瘤、甲状腺癌、慢性粒细胞白血病、急性髓细胞性白血病、非霍奇金淋巴瘤、鼻咽癌、食道癌、脑瘤、B 细胞和 T 细胞淋巴瘤、淋巴瘤、多发性骨髓瘤、胆道癌肉瘤、胆管癌、炎性肠病、溃疡性结肠炎、视网膜脱离、色素性视网膜炎、黄斑变性、胰腺炎、特应性皮炎、脊椎关节炎、痛风、SoJIA、干燥综合征、全身性硬皮病、抗磷脂综合征、血管炎、骨关节炎、非酒精性脂肪性肝炎、酒精性脂肪性肝炎、自身免疫性肝炎、自身免疫性肝胆疾病、原发性硬化性胆管炎、肾炎、乳糜泻、自身免疫 ITP、移植排斥、实体器官的缺血再灌注损伤、败血症、全身性炎症反应综合征、脑血管意外、心肌梗死、亨廷顿氏病、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、变应性疾病、哮喘、特应性皮炎、多发性硬化症、I 型糖尿病、韦格纳肉芽肿、肺结节病、白塞氏病、白细胞介素-1 转换酶相关的发热综合征、慢性阻塞性肺病、肿瘤坏死因子受体相关的周期性综合症和牙周炎。本发明的化合物可以作为单一疗法或联合疗法，可以与多个本发明的化合物联合用药或与本发明以外的其他药物联合用药。

以上所述仅为本发明的较佳实施方式而已，并不用以限制本发明，凡在本发明的精神和原则之内所作的任何修改、等同替换和改进等，均应包含在本发明的保护范围之内。

15

权利要求书

1、式 (I) 表示的化合物、立体异构体、或其药学上可接受的盐、或其氘代物，



式 (I)

式 (I) 中，X 为 CH 或者 N；

L 为 O、S、NH、羰基、砜基或者亚砜基；

R₁ 为 C₁-C₁₀ 烷基、C₃-C₈ 环烷基、4-8 元杂脂环基、或者由 1 至 3 个选自羟基、C₁-C₆ 烷氧基、氰基、-NR^aR^b、C₃-C₈ 环烷基氧基、-CONH-R₅、C₃-C₈ 环烷基、羟基和/或 C₁-C₄ 烷基取代 C₃-C₈ 环烷基、羧基、卤素、卤代 C₁-C₆ 烷氧基、-SO₂-R₅、-SO-R₅、-CO-R₅、C₂-C₆ 炔基、C₂-C₆ 烯基、C₁-C₄ 烷氧基 C₁-C₆ 烷氧基、4-8 元杂脂环基、氧代取代 4-8 元杂脂环基、羟基和/或 C₁-C₄ 烷基取代 4-8 元杂脂环基、C₁-C₆ 烷硫基中的取代基所取代的 C₁-C₁₀ 烷基，

所述 4-8 元杂脂环基为含有 1-2 个选自 N、O、S 中的原子作为环原子的 4-8 元杂脂环基，

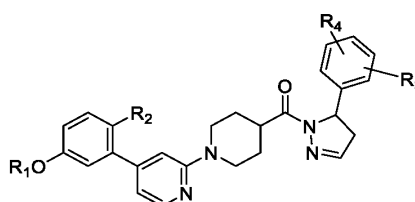
R₅ 为氢、羟基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基 C₁-C₆ 烷基、羟基取代 C₁-C₆ 烷基、C₃-C₈ 环烷基、4-8 元杂脂环基取代 C₁-C₆ 烷基，

R^a 和 R^b 各自独立地为氢、C₁-C₆ 烷基、C₃-C₈ 环烷基、C₁-C₆ 烷氧基取代 C₁-C₆ 烷基、羟基取代 C₁-C₆ 烷基、C₃-C₈ 环烷基 C₁-C₆ 烷基、4-8 元杂脂环基取代 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₃ 烷硫基取代 C₁-C₆ 烷基、单或双 C₁-C₃ 烷基取代或非取代氨基取代的 C₁-C₆ 烷基；

R₂ 为氢、C₁-C₃ 烷基、C₁-C₃ 烷氧基、卤素；

R₃、R₄ 各自独立地为氢、卤素、甲基。

2、根据权利要求 1 所述的化合物、立体异构体、或其药学上可接受的盐，其中，所述化合物具有如下式 (II) 的结构：



式(II),

式(II)中,

R_1 为 C_1-C_{10} 烷基、 C_3-C_8 环烷基、4-8 元杂脂环基、或者由 1 至 3 个选自羟基、 C_1-C_6 烷氧基、氰基、 $-NR^aR^b$ 、 C_3-C_8 环烷基氧基、 $-CONH-R_5$ 、 C_3-C_8 环烷基、羟基和/或 C_1-C_4 烷基取代 C_3-C_8 环烷基、羧基、卤素、卤代 C_1-C_6 烷氧基、 $-SO_2-R_5$ 、 $-SO-R_5$ 、 $-CO-R_5$ 、 C_2-C_6 炔基、 C_2-C_6 烯基、 C_1-C_4 烷氧基 C_1-C_6 烷氧基、4-8 元杂脂环基、氧代取代 4-8 元杂脂环基、羟基和/或 C_1-C_4 烷基取代 4-8 元杂脂环基、 C_1-C_6 烷硫基中的取代基所取代的 C_1-C_{10} 烷基,

所述 4-8 元杂脂环基为含有 1-2 个选自 N、O、S 中的原子作为环原子的 4-8 元杂脂环基,

R_5 为氢、羟基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基 C_1-C_6 烷基、羟基取代 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_8 环烷基、4-8 元杂脂环基取代 C_1-C_6 烷基,

10 R^a 和 R^b 各自独立地为氢、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_8 环烷基、 C_1-C_6 烷氧基取代 C_1-C_6 烷基、羟基取代 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_8 环烷基 C_1-C_6 烷基、4-8 元杂脂环基取代 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_3 烷硫基取代 C_1-C_6 烷基、单或双 C_1-C_3 烷基取代或非取代氨基取代的 C_1-C_6 烷基;

R_2 为氢、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、卤素;

R_3 、 R_4 各自独立地为氢、卤素、甲基。

15 3、根据权利要求 1 或 2 所述的化合物、立体异构体、或其药学上可接受的盐, 其中,

R_1 为 C_1-C_8 烷基、 C_3-C_6 环烷基、4-6 元杂脂环基、或者由 1 至 3 个选自羟基、 C_1-C_3 烷氧基、氰基、 C_3-C_6 环烷基氧基、 C_3-C_6 环烷基、羟基和/或 C_1-C_4 烷基取代 C_3-C_6 环烷基、卤素、4-6 元杂脂环基、氧代取代 4-6 元杂脂环基、羟基和/或 C_1-C_4 烷基取代 4-6 元杂脂环基、 C_1-C_3 烷硫基中的取代基所取代的 C_1-C_8 烷基,

20 所述 4-6 元杂脂环基为含有 1-2 个选自 N、O、S 中的原子作为环原子的 4-6 元杂脂环基。

4、根据权利要求 3 所述的化合物、立体异构体、或其药学上可接受的盐, 其中, R_1 为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、异戊基、己基、辛基、环丁基、环戊基、环己基、四氢呋喃-2-基、四氢呋喃-3-基、四氢吡喃-2-基、四氢吡喃-3-基、四氢吡喃-4-基、或者由 1 至 3 个选自羟基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、氰基、环丁基氧基、环戊基氧基、环己基氧基、环丁基、环戊基、环己基、4-羟基环己基、4-羟基-4-甲基环己基、氟、氯、四氢呋喃-2-基、四氢呋喃-3-基、四氢吡喃-2-基、四氢吡喃-3-基、四氢吡喃-4-基、吡咯烷-1-基、吡咯烷-2-基、哌啶-1-基、哌啶-4-基、吗啉基、硫代吗啉基、1-甲基-吡咯烷-2-基、1-甲基-哌啶-4-基、甲硫基、乙硫基、丙硫基、异丙硫基中的取代基所取代的 C_1-C_8 烷基;

更优选地, R_1 为甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、羟乙基、羟丙基、羟丁基、羟戊基、羟己基、甲氧基乙基、甲氧基丙基、甲氧基丁基、甲氧基戊基、甲氧基己基、四氢吡喃-4-基、4-甲基-4-羟基戊基、四氢吡喃-4-基乙基、四氢吡喃-4-基甲基、四氢吡喃-4-基丙基、四氢吡喃-4-基丁基、3-甲基-3-羟基丁基、2-甲基-2-羟基丙基、5-甲基-5-羟基己基、氟丙基、氟乙基、2,2-二氟-3-羟基-丙基。

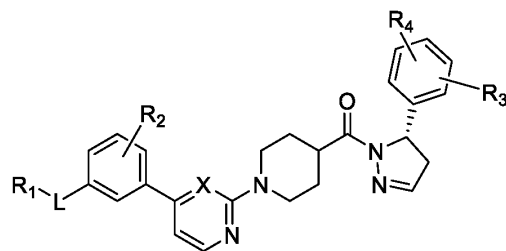
5、根据权利要求 3 所述的化合物、立体异构体、或其药学上可接受的盐, 其中, R_1 为被 1-羟基环丙基、1-羟基环丁基、1-羟基环戊基或 1-羟基环己基所取代的 C_1-C_8 烷基;

更优选地, R_1 为 1-羟基环丙基甲基、1-羟基环丁基甲基。

6、根据权利要求 1-4 中任一项所述的化合物、立体异构体、或其药学上可接受的盐, 其中, R_2 为氢、甲基、甲氧基、氟、氯、溴。

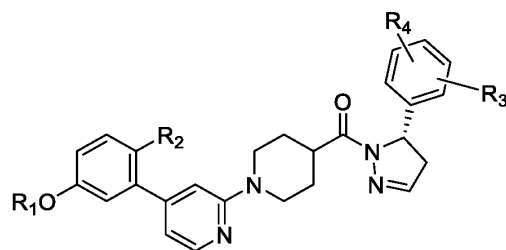
7、根据权利要求 1-4 中任一项所述的化合物、立体异构体、或其药学上可接受的盐, 其中, R_3 、 R_4 各自独立地为氢、氟、氯、甲基。

8、根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, 所述化合物具有如下式 (III) 的结构:



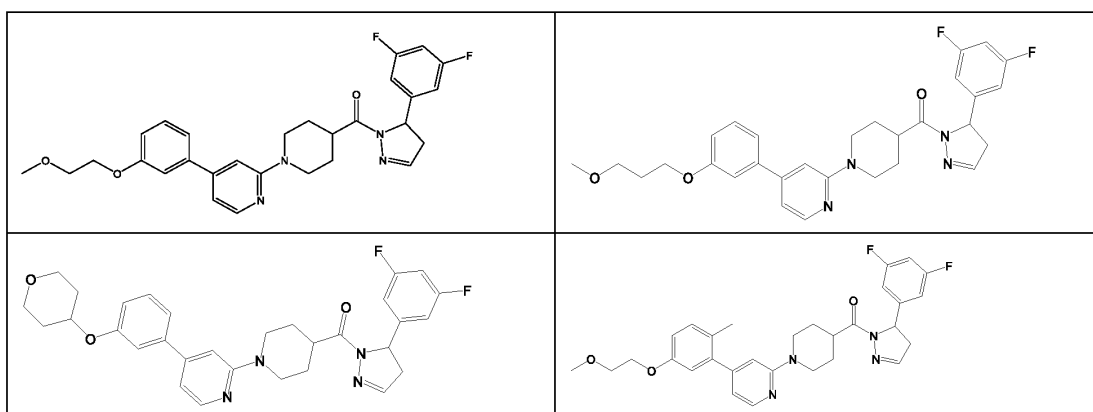
式 (III)。

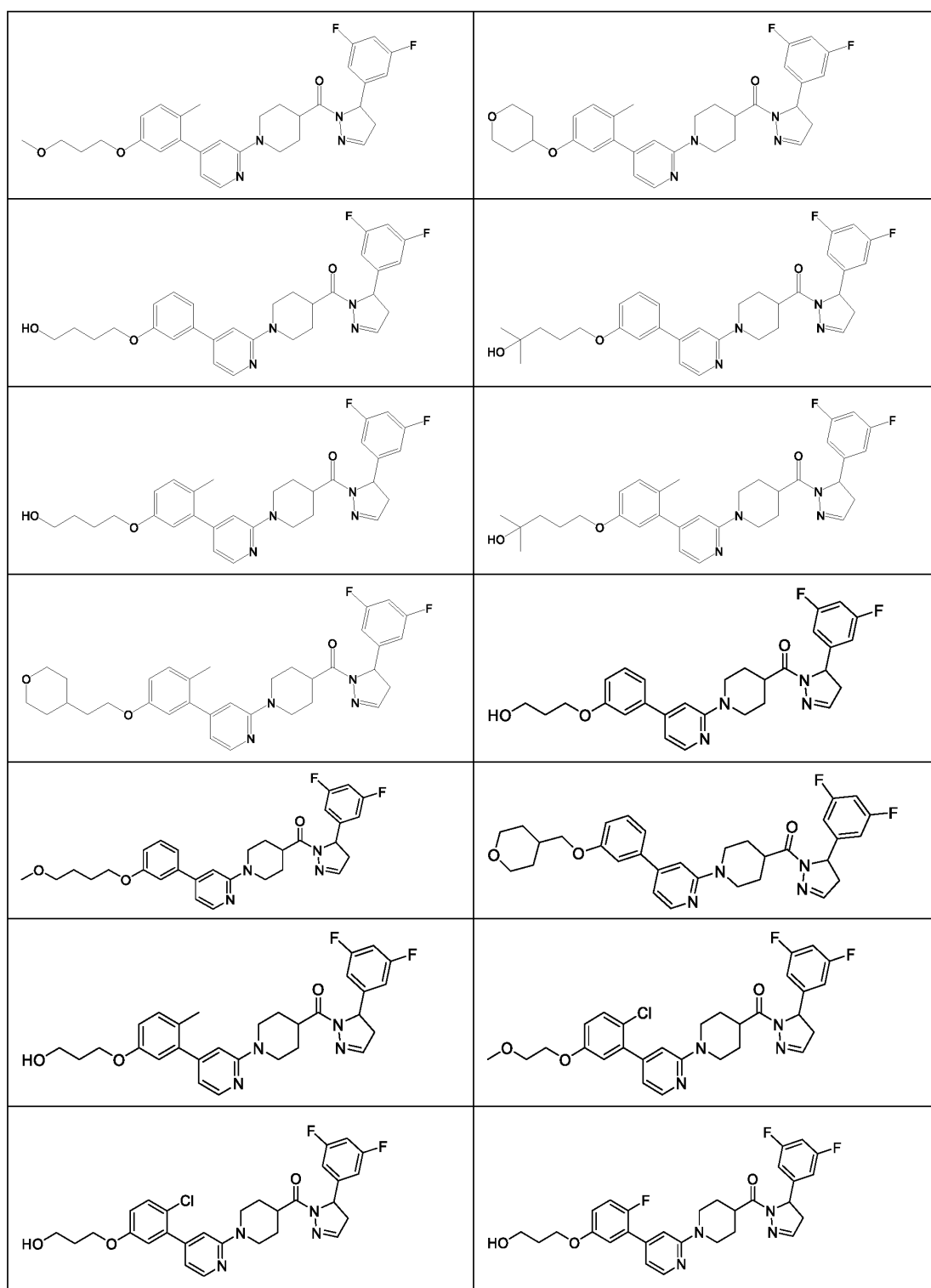
9、根据权利要求 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, 所述化合物具有如下式 (IV) 的结构:

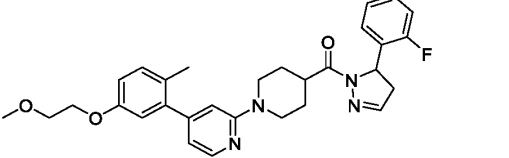
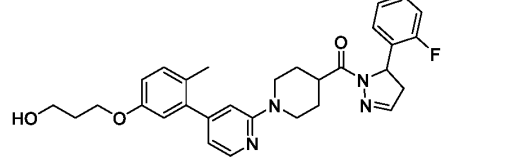
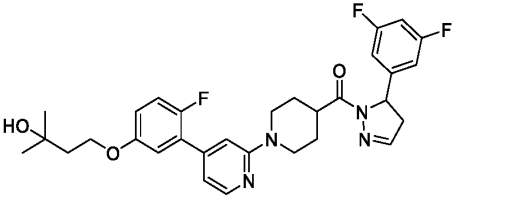
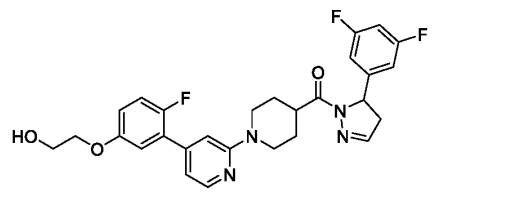
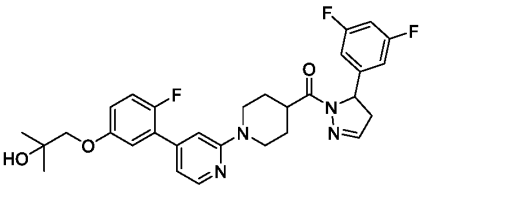
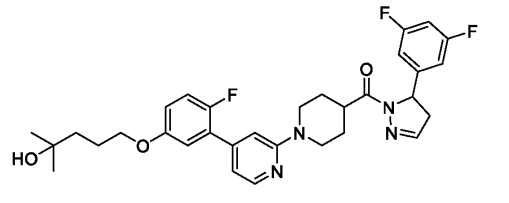
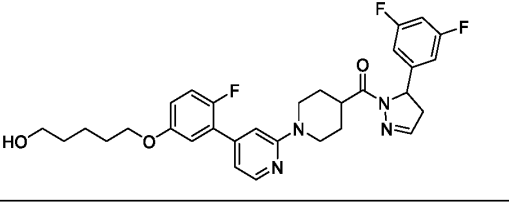
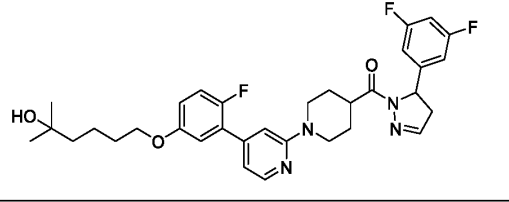
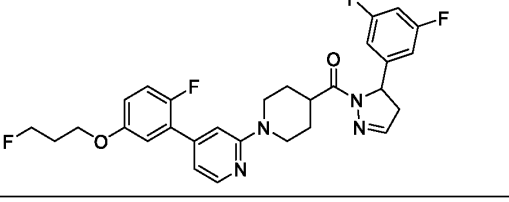
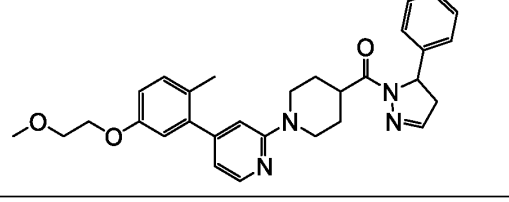
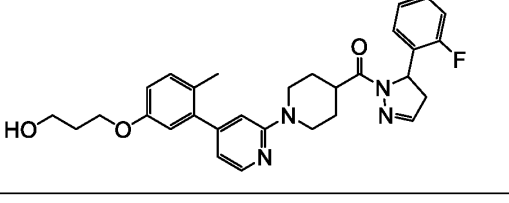
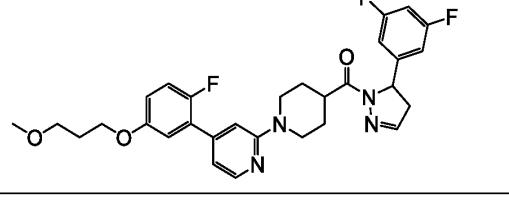
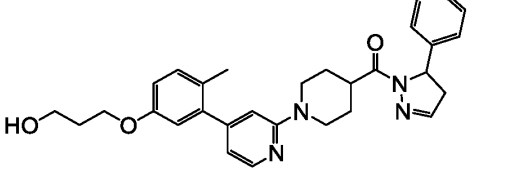
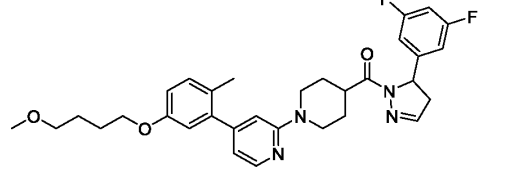


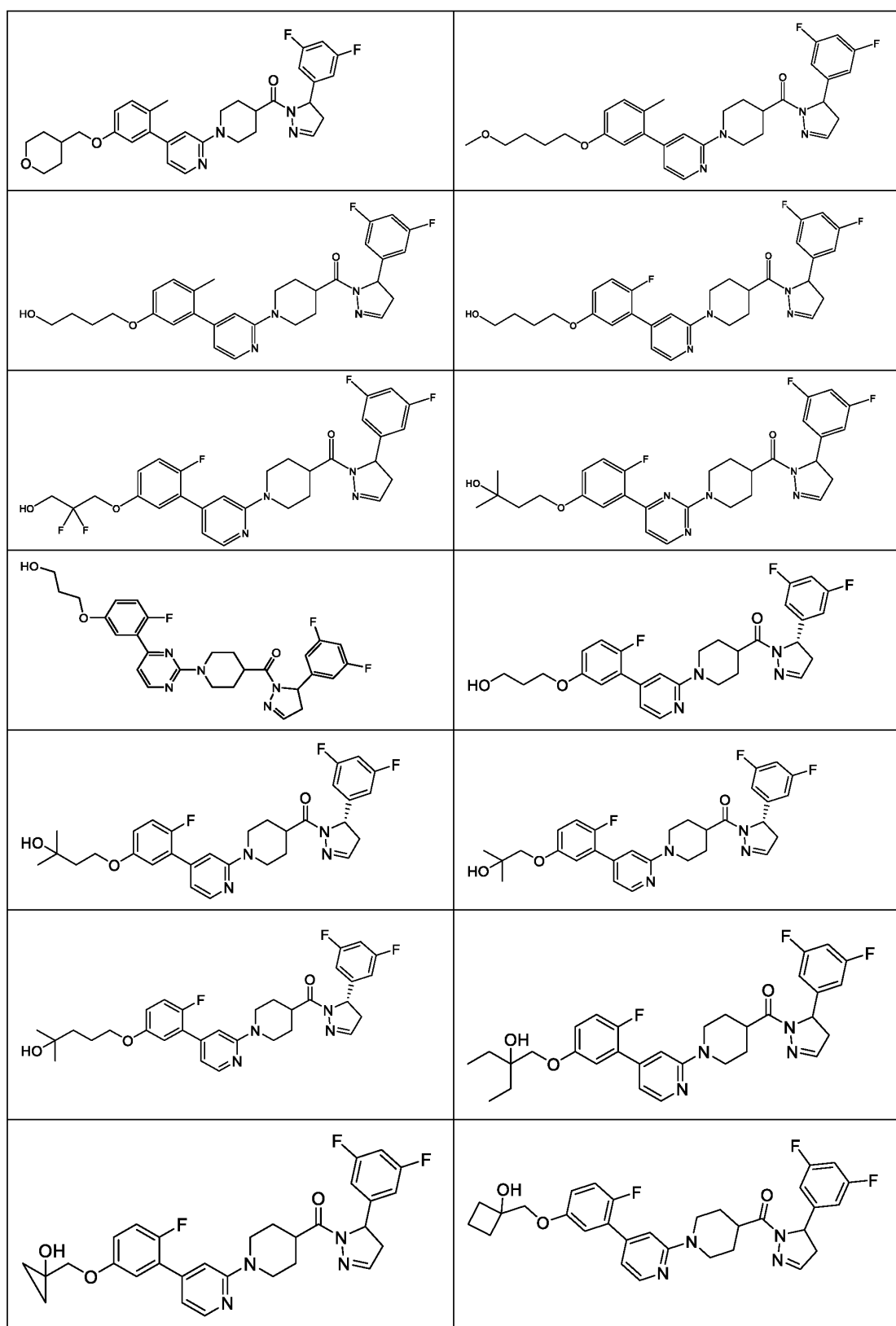
式 (IV)。

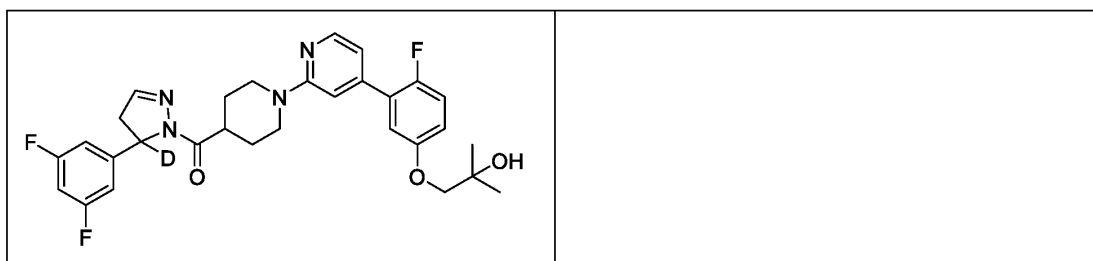
10、根据权利要求 1 所述的化合物、立体异构体、或其药学上可接受的盐, 其中, 所述化合物选自如下结构:









。

11、权利要求 2 至 10 中任一项所述化合物的氘代物。

12、权利要求 1 至 11 中任一项所述的化合物、立体异构体、或其药学上可接受的盐、或其氘代物在制备治疗与 **RIPK1** 相关疾病的药物中的应用。

- 5 13、权利要求 12 所述的应用，其中，所述与 **RIPK1** 相关的疾病包括：眼底疾病、干眼症、银屑病、白癜风、皮炎、斑秃、类风湿性关节炎、结肠炎、多重硬化、系统性红斑狼疮、克罗恩病、动脉粥样硬化、肺纤维化、肝纤维化、骨髓纤维化、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、乳腺癌、胰腺癌、神经胶质瘤、胶质母细胞瘤、卵巢癌、子宫颈癌、结肠直肠癌、黑色素瘤、子宫内膜癌、前列腺癌、膀胱癌、白血病、胃癌、肝癌、胃肠间质瘤、甲状腺癌、慢性粒细胞白血病、急性髓细胞性白血病、非霍奇金淋巴瘤、鼻咽癌、食道癌、脑瘤、B 细胞和 T 细胞淋巴瘤、淋巴瘤、多发性骨髓瘤、胆道癌肉瘤、胆管癌、炎性肠病、溃疡性结肠炎、视网膜脱离、色素性视网膜炎、黄斑变性、胰腺炎、特应性皮炎、脊柱关节炎、痛风、SoJIA、干燥综合征、全身性硬皮病、抗磷脂综合征、血管炎、骨关节炎、非酒精性脂肪性肝炎、酒精性脂肪性肝炎、自身免疫性肝炎、自身免疫性肝胆疾病、原发性硬化性胆管炎、肾炎、乳糜泻、自身免疫 ITP、移植排斥、实体器官的缺血再灌注损伤、败血症、全身性炎症反应综合征、脑血管意外、
- 10 14、一种药物组合物，包括权利要求 1 至 11 中任一项所述的化合物、立体异构体、或其药学上可接受的盐、或其氘代物，以及一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂。
- 15 15、权利要求 14 所述的药物组合物，还包括一种或多种其他治疗剂。

20 15、权利要求 14 所述的药物组合物，还包括一种或多种其他治疗剂。