

作为 HIF2 α 抑制剂的三并环类化合物及其制备方法和应用

本发明主张如下优先权：

CN202110203800.3，申请日：2021 年 02 月 23 日；

CN202210095335.0，申请日：2022 年 01 月 26 日；

CN202210135655.4，申请日：2022 年 02 月 14 日。

技术领域

本发明涉及式 (I) 所示化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐，以及该化合物作为 HIF2 α 抑制剂的应用。

背景技术

肾癌约占成人恶性肿瘤的 2%~3%，占成人肾脏恶性肿瘤的 80%~90%。据统计，全世界在 2018 年有 40.3 万新确诊肾癌患者，并且有 17.5 万人因此去世。我国肾癌目前发病率在 4.0/10 万左右，而城市的发病率在 6.0/10 万左右。据此计算得到我国每年肾癌新增患者约 5.2-7.8 万人，肾癌病人总数预计 46 万以上。胶质瘤占颅脑肿瘤的 40-50%，是最常见的颅内恶性肿瘤。恶性胶质瘤源自神经胶质，具有组织学异质性和侵袭性，预后差。由于肾细胞癌对放疗、化疗均不敏感，近年来靶向治疗成为晚期肾癌的主要治疗手段，使得肾癌患者，尤其是转移性晚期肾癌患者的生存期显著延长。但是接受靶向疗法的几乎所有病人都会发生耐药和肿瘤复发，而且也有明显的副作用。因此需要针对不同信号通路，不同耐药机理，开发靶向不同致癌基因的药物，供临床上在用药顺序，用药组合上进行选择。逐步做到针对不同的病人，不同疾病亚型和疾病进展阶段精准用药，最大程度的控制病情，降低副作用，提高病人生活质量。

VHL/HIF2 α 途径主导大部分肾癌发生。VHL 是负责蛋白降解的 E3 连接酶靶蛋白结合亚基。VHL 基因是典型的抑癌基因，功能失调可引起中枢神经系统血管瘤、肾癌/肾囊肿，视网膜血管瘤、嗜铬细胞瘤、胰腺肿瘤等。在肾细胞癌中，尤其是透明细胞癌中 VHL/HIF2 α 信号通路异常占 90%以上。VHL 基因突变，染色体缺失以及基因水平甲基化修饰均可导致 VHL 基因的失活或活性降低，HIF2 α 不能及时降解，发生累积并进入细胞核内跟 HIF1 β 形成复合体，导致一系列下游基因的转录，例如血管生成因子 (VEGF)，血小板源性生长因子(PDGF)，细胞周期蛋白 D (Cyclin D)，葡萄糖转运 (GLUT1)，氧气转运和代谢，细胞增殖和迁移等，最终导致肿瘤的发生和转移。因此，开发靶向 VHL/HIF2 α 途径的药物，可以为肾癌患者提供新的有效治疗手段。其中 Peloton 公司的 HIF2 α 抑制剂 PT2977 用于治疗肾癌已经进入 III 期临床试验阶段。而根据其作用机制，HIF2 α 抑制剂在罕见疾病 VHL 综合征的治疗上也备受期待。

脑胶质瘤是指起源于脑神经胶质细胞的肿瘤，占颅脑肿瘤的 40-50%，是最常见的原发性颅内肿瘤。我国脑胶质瘤年发病率为 5-8/10 万，5 年病死率在全身肿瘤中仅次于胰腺癌和肺癌，而其中胶质母细胞瘤 (GBM) 是成人最常见、最致命的原发性恶性脑瘤。目前主要治疗手段是手术治疗，术后辅以放疗和化疗，但总体治疗效果不理想。接受标准护理治疗后的新诊断患者中位生存期仅 15 个月，其复发率高，复发后中位生存期仅 5-7 个月。临床上发现胶质母细胞瘤中 HIF2 α 的高表达患者预后更差。体外细胞学实验发现 HIF2 α 的表达与胶质瘤细胞的致瘤性密切相关。PT2977 治疗胶质母细胞瘤目前处于临床 II 期，证明了 HIF2 α 抑制剂在该类肿瘤患者中具有一定效果，可为这部分治疗手段及其有限的病人提供新的治疗策略。

HIF2 α 抑制剂也可用于其他肿瘤的治疗。由于抑制 HIF-2 α 蛋白能降低与血管新生相关的因子，包括血管内皮生长因子(VEGF)、血小板源性生长因子(PDGF)、表皮生长因子(EGF)等的转录以及表达，从而可以抑制肿瘤新生血管的形成，具有抗血管生成药物的作用机制，因此其单用或者与免疫检查点抑

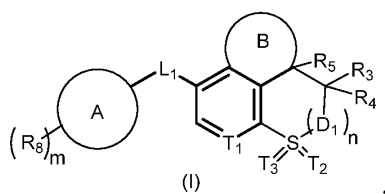
制剂药物的联合用药也可以拓展到现有抗血管生成药物的多个适应症肿瘤中,除肾癌外,还包括肺癌、结直肠癌、卵巢癌、乳腺癌、宫颈癌、胃癌、肝癌、甲状腺癌以及多发性骨髓瘤等。此外,研究表明 HIF2 α 抑制剂作用于肿瘤微环境中的免疫细胞群,可以通过提高 T 细胞对肿瘤的杀伤作用或者降低具有免疫抑制功能细胞的效应,起到抑制肿瘤生长的作用。提示 HIF2 α 抑制剂单用或者与其他药物联用可能对肝癌、胰腺导管癌、肺鳞状细胞癌、结肠癌等有治疗效应。另外, HIF2 α 抑制剂在血管瘤治疗中的应用等也值得关注。

最后, HIF2 α 在非肿瘤领域如肺动脉高压、反流性食管炎、炎症性肠病等疾病的发生发展中也具有重要作用, HIF2 α 抑制剂的成功开发也将能为这些患者提供新的治疗选择。

发明内容

本发明提出了一类新的三环类化合物,本发明化合物在荧光素酶实验及 VEGF ELISA 实验中表现出很好的抑制效果,可以用于肾癌、恶性胶质瘤等多种与 HIF2 α 相关疾病的治疗。

本发明提供了式 (I) 所示化合物、其光学异构体或其药学上可接受的盐,



其中,环 A 选自 C₄₋₆ 环烷基、4-6 元杂环烷基、苯基和 5-6 元杂芳基;

环 B 选自 C₅₋₆ 环烷基、5-6 元杂环基和 5-6 元环烯基,所述 C₅₋₆ 环烷基、5-6 元杂环基或 5-6 元环烯基任选被 1、2、3 或 4 个 R 取代;

L₁ 选自单键、-O-、-S-和-N(R_L)-;

T₁ 选自-C(R_T)-和-N-;

T₂ 选自 O、=NR₉ 和空;

T₃ 选自=NR₁₀ 和 O;

D₁ 独立地选自-C(R_{D1})₂-和-N(R_{D1})-;

R₃、R₄ 分别独立地选自 H、F、Cl、Br 和 I;

R₅ 选自 H、OH、F 和 NH₂;

R₈ 独立地选自 H、F、Cl、Br、I、CN、C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 烷氧基,所述 C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 烷氧基任选被 1、2 或 3 个 R_{8a} 取代;

R₉ 选自 H、CN、OH、C₁₋₆ 烷基和 C₃₋₆ 环烷基,所述 C₁₋₆ 烷基和 C₃₋₆ 环烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

R₁₀ 选自 H、CN、OH、C₁₋₆ 烷基和 C₃₋₆ 环烷基,所述 C₁₋₆ 烷基和 C₃₋₆ 环烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

R、R_T、R_{D1}、R_L、R_{8a} 分别独立地选自 H、卤素、OH、NH₂、CN、 $\text{N}=\text{OH}$ 、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基和 C₂₋₆ 烯基,所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基或 C₂₋₆ 烯基任选被 1、2 或 3 个 R' 取代;

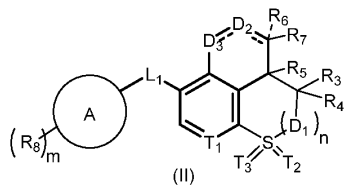
R' 独立地选自 H、卤素、OH、NH₂、CN 和 C₁₋₆ 烷基;

m 独立地为 0、1、2、3 或 4;

n 独立地为 0、1、2 或 3;

所述 4-6 元杂环烷基、5-6 元杂环基或 5-6 元杂芳基包含 1、2 或 3 个独立选自-O-、-NH-、-S-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-S(=O)-、-S(=O)₂-和 N 的杂原子或杂原子团。

本发明还提供了式 (II) 所示化合物、其光学异构体或其药学上可接受的盐,



其中, 环 A 选自 C₄₋₆ 环烷基、4-6 元杂环烷基、苯基和 5-6 元杂芳基;

L₁ 选自单键、-O-、-S-和-N(R_L)-;

T₁ 选自-C(R_T)-和-N-;

T₂ 选自 O、=NR₉ 和空;

T₃ 选自=NR₁₀ 和 O;

D₁ 独立地选自-C(R_{D1})₂-和-N(R_{D1})-;

当 $D_3 = D_2 = R_6$ 为 $D_3 - D_2 - R_6$ 时, D₂ 和 D₃ 分别独立地选自单键、-O-、-N(R)-、-C(R)₂-、-C(=R)-、-C(=O)-和-C(=NR)-, R₆、R₇ 分别独立地选自 H、F、Cl、Br 和 I;

当 $D_3 = D_2 = R_6$ 为 $D_3 = D_2 - R_6$ 时, D₂ 和 D₃ 分别独立地-C(R)-和 N, R₆、R₇ 分别独立地选自 H、F、Cl、Br 和 I;

当 $D_3 = D_2 = R_6$ 为 $D_3 - D_2 = R_6$ 时, D₂ 独立地-C(R)-和 N, D₃ 独立地选自单键、-O-、-N(R)-、-C(R)₂-、-C(=R)-、-C(=O)-和-C(=NR)-, R₇ 独立地选自 H、F、Cl、Br 和 I;

R₃、R₄ 分别独立地选自 H、F、Cl、Br 和 I;

R₅ 选自 H、OH、F 和 NH₂;

R₈ 独立地选自 H、F、Cl、Br、I、CN、C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 烷氧基, 所述 C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 烷氧基任选被 1、2 或 3 个 R_{8a} 取代;

R₉ 选自 H、CN、OH、C₁₋₆ 烷基和 C₃₋₆ 环烷基, 所述 C₁₋₆ 烷基和 C₃₋₆ 环烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

R₁₀ 选自 H、CN、OH、C₁₋₆ 烷基和 C₃₋₆ 环烷基, 所述 C₁₋₆ 烷基和 C₃₋₆ 环烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

R、R_T、R_{D1}、R_L、R_{8a} 分别独立地选自 H、卤素、OH、NH₂、CN、 $\text{N}=\text{OH}$ 、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基和 C₂₋₆ 烯基, 所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基或 C₂₋₆ 烯基任选被 1、2 或 3 个 R' 取代;

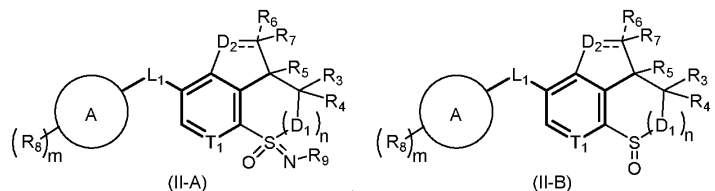
R' 独立地选自 H、卤素、OH、NH₂、CN 和 C₁₋₆ 烷基;

m 独立地为 0、1、2、3 或 4;

n 独立地为 0、1、2 或 3;

所述 4-6 元杂环烷基或 5-6 元杂芳基包含 1、2 或 3 个独立选自-O-、-NH-、-S-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-S(=O)-、-S(=O)₂-和 N 的杂原子或杂原子团。

本发明还提供了式 (II-A) 或式 (II-B) 所示化合物、其光学异构体或其药学上可接受的盐,



D₁ 独立地选自 -C(R_{D1})₂- 和 -N(R_{D1})-;

当 $\text{D}_2 \begin{array}{c} \text{R}_6 \\ \diagup \\ \text{---} \end{array} \text{R}_7$ 为 $\text{D}_2 = \text{R}_7$ 时, D_2 选自 -C(R)-和 N, R_7 选自 H、F、Cl、Br 和 I;

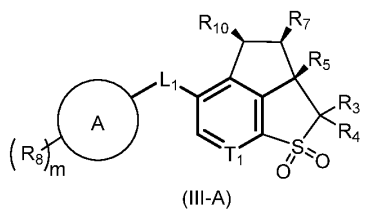
R₈独立地选自H、F、Cl、Br、I、CN、C₁₋₆烷基和C₁₋₆烷氧基，所述C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基任选被1、2或3个R₉取代；

R、R_T、R_{D1}、R_L、R_{8a} 分别独立地选自 H、卤素、OH、NH₂、CN、、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基和 C₂₋₆ 烯基，所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基或 C₂₋₆ 烯基任选被 1、2 或 3 个 R' 取代；

n 独立地为 0、1、2 或 3;

所述 4-6 元杂环烷基或 5-6 元杂芳基包含 1、2 或 3 个独立选自 -O-、-NH-、-S-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-S(=O)-、-S(=O)₂- 和 N 的杂原子或杂原子团。

本发明的一些方案中，式 (I) 所示的化合物、其光学异构体或其药学上可接受的盐，其结构如式 (III-A) 所示，



R₈独立地选自H、F、Cl、Br、I、CN、C₁₋₆烷基和C₁₋₆烷氧基，所述C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基任选被1、2或3个R₉取代；

R_T、R_L、R_{8a} 分别独立地选自 H、卤素、OH、NH₂、CN、、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基和 C₂₋₆ 烯基，所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基或 C₂₋₆ 烯基任选被 1、2 或 3 个 R' 取代；

R' 独立地选自 H、卤素、OH、NH₂、CN 和 C₁₋₆ 烷基;

m 独立地为 0、1、2、3 或 4;

所述 4-6 元杂环烷基或 5-6 元杂芳基包含 1、2 或 3 个独立选自 -O-、-NH-、-S-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-S(=O)-、-S(=O)₂- 和 N 的杂原子或杂原子团。

本发明的一些方案中, 上述 R₈ 选自 H、F、Cl、Br、I 和 CN, 其它变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中, 上述 R₉ 选自 H、CN、OH、Me、Et、、、 和 , 所述 Me、Et、、、 或  任选被 1、2 或 3 个 R 取代, 其它变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中, 上述 R₉ 选自 H、CN、OH、Me、Et、、、 和 , 其它变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中, 上述 R₁₀ 选自 H、CN、OH、Me、Et、、、 和 , 所述 Me、Et、、、 或  任选被 1、2 或 3 个 R 取代, 其它变量如本发明所定义。

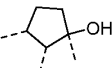
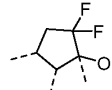
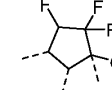
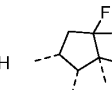
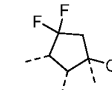
本发明的一些方案中, 上述 R₁₀ 选自 H、CN、OH、Me、Et、、、 和 , 其它变量如本发明所定义。

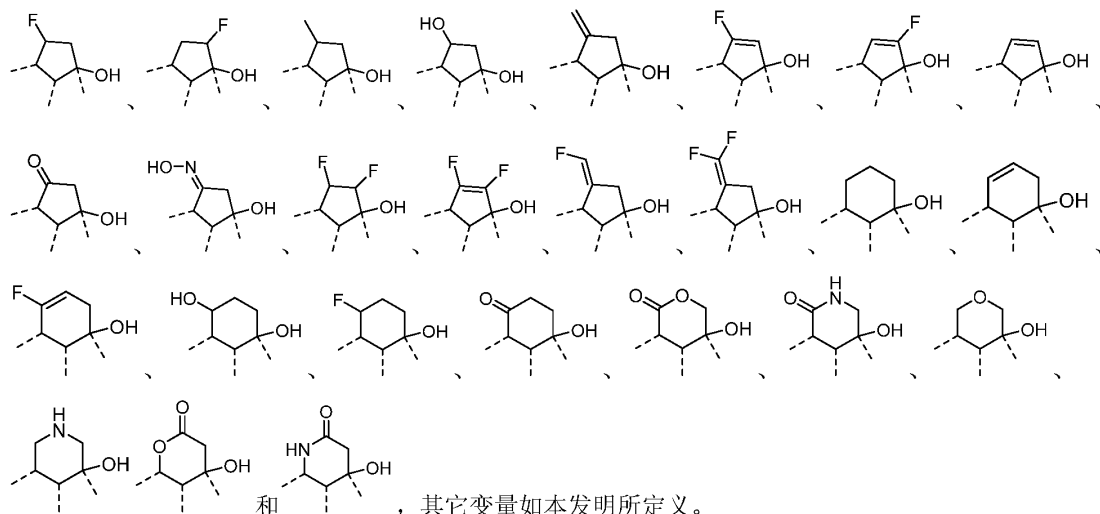
本发明的一些方案中, 上述环 A 选自苯基、吡啶基、哒嗪基、环丁基、环戊基和环己基, 其它变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中, 上述结构单元 $(R_8)_m$ 选自 、、、、、、、、、 和 , 其它变量如本发明所定义。

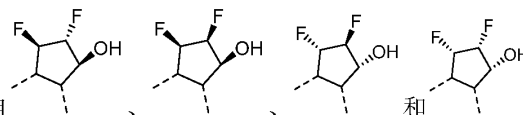
本发明的一些方案中, 上述 R、R_T、R_{DI}、R_L、R_{8a} 独立地选自 H、F、Cl、Br、I、CN、OH、、、 和 , 其它变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中, 上述环 B 选自环戊烷基、环戊烯基、环己烷基、环己烯基、环己酮基、四氢-2H-吡喃-2-酮基、哌啶-2-酮基、四氢-2H-吡喃基和哌啶基, 所述环戊烷基、环戊烯基、环己烷基、环己烯基、环己酮基、四氢-2H-吡喃-2-酮基、哌啶-2-酮基、四氢-2H-吡喃基或哌啶基任选被 1、2、3 或 4 个 R 取代, 其它变量如本发明所定义。

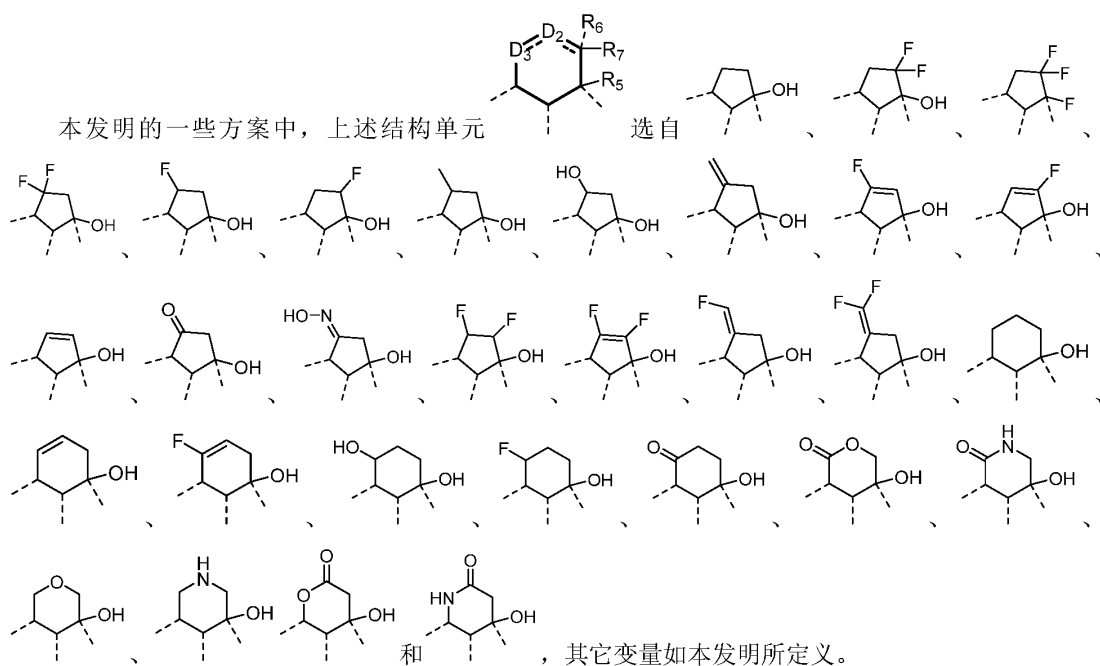
本发明的一些方案中, 上述环 B 选自 、、、 和 ,



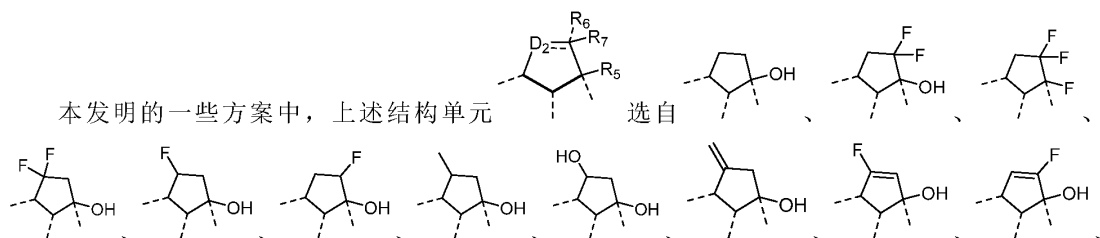
，其它变量如本发明所定义。



本发明的一些方案中，上述环 B 选自

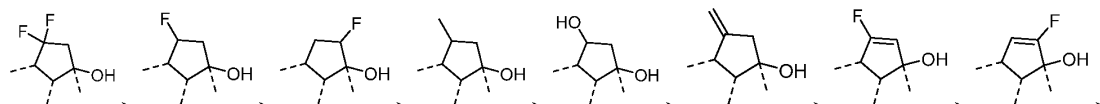
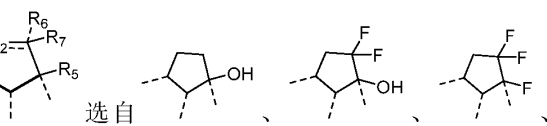


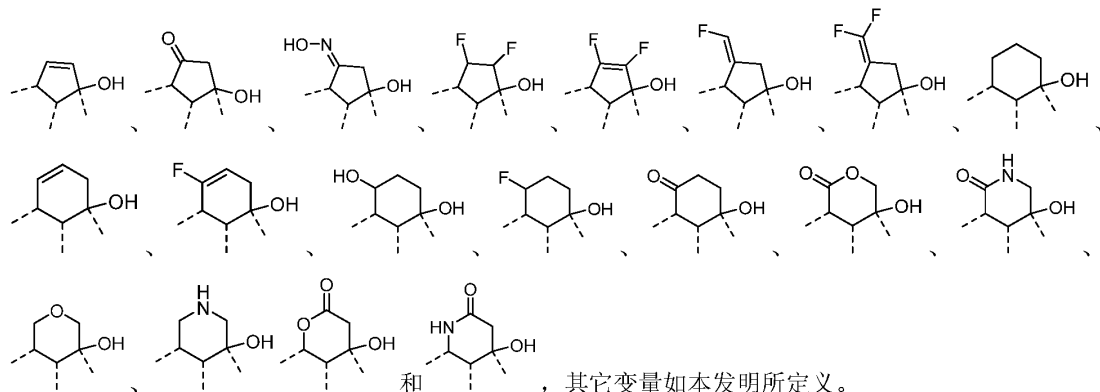
，其它变量如本发明所定义。



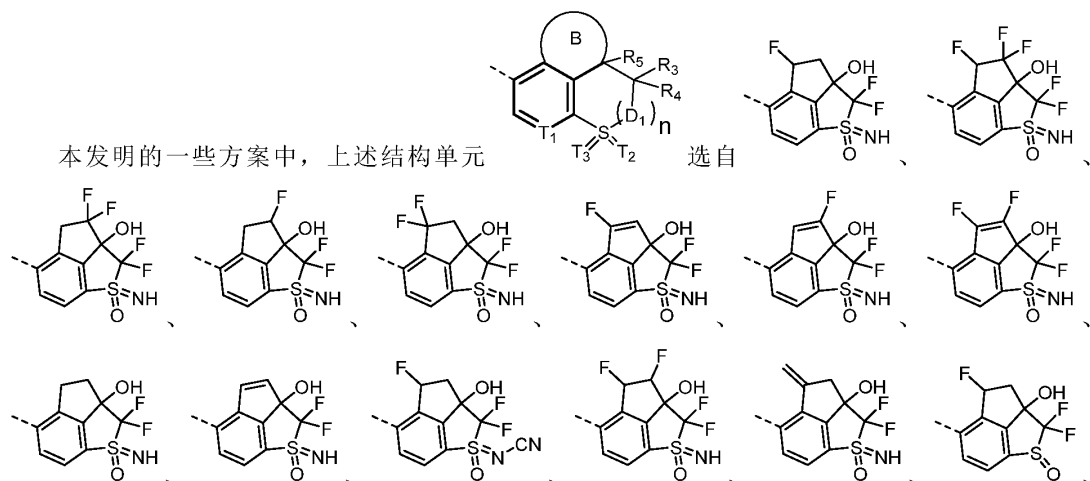
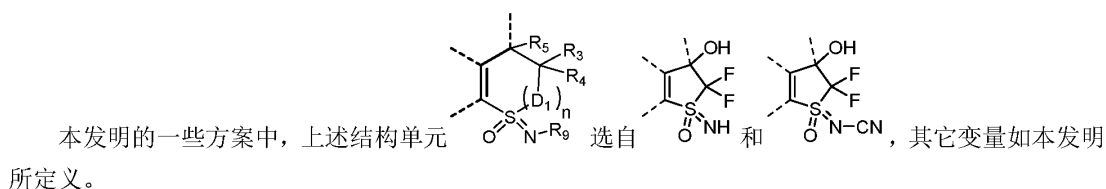
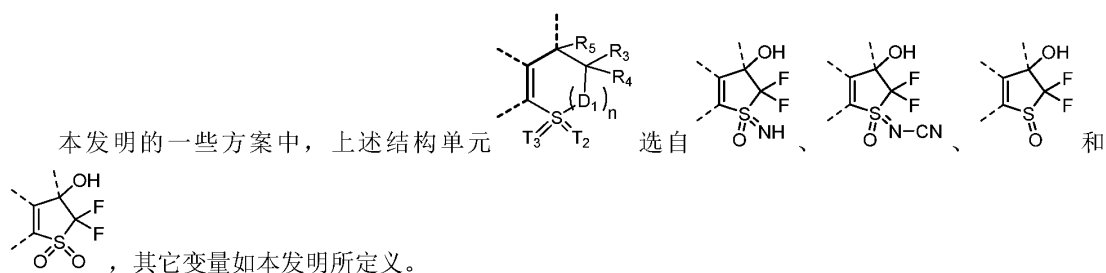
本发明的一些方案中，上述结构单元

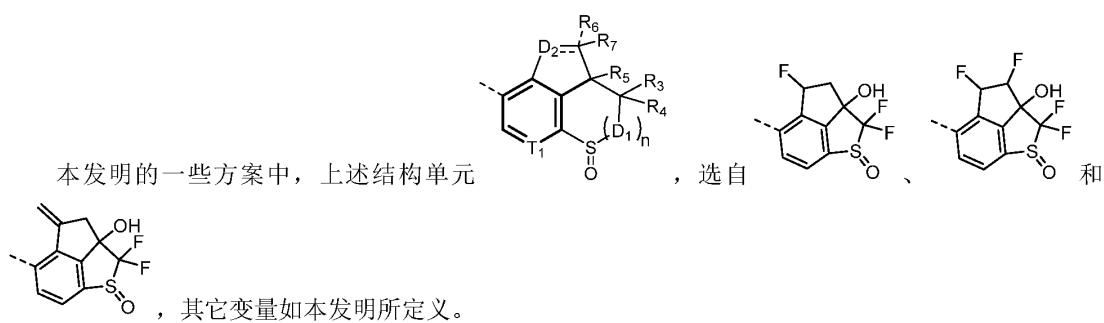
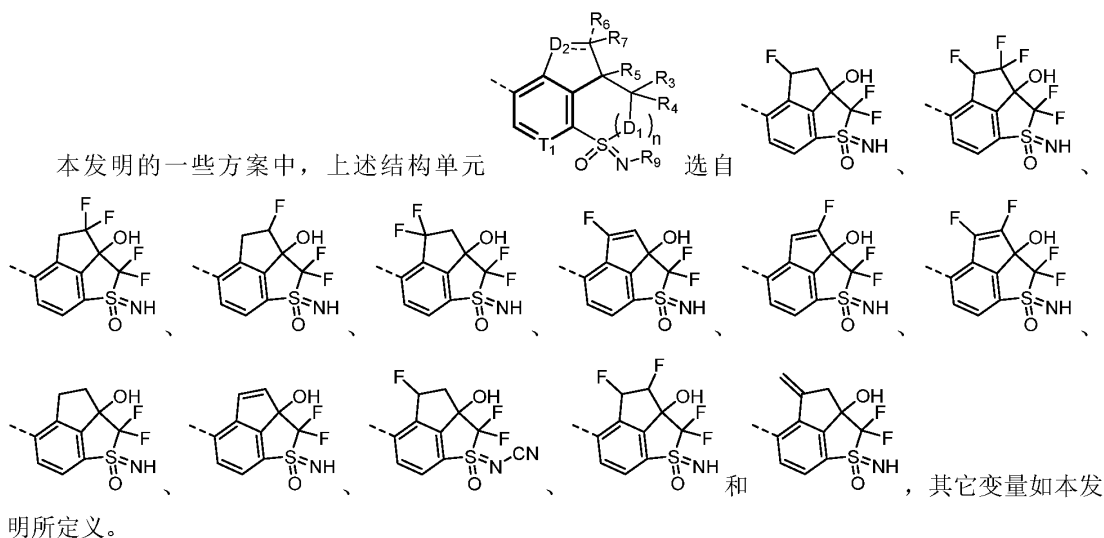
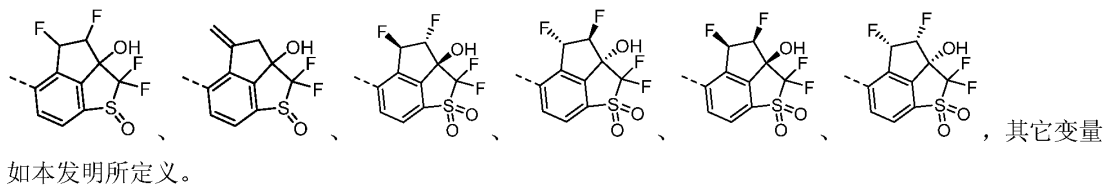
选自



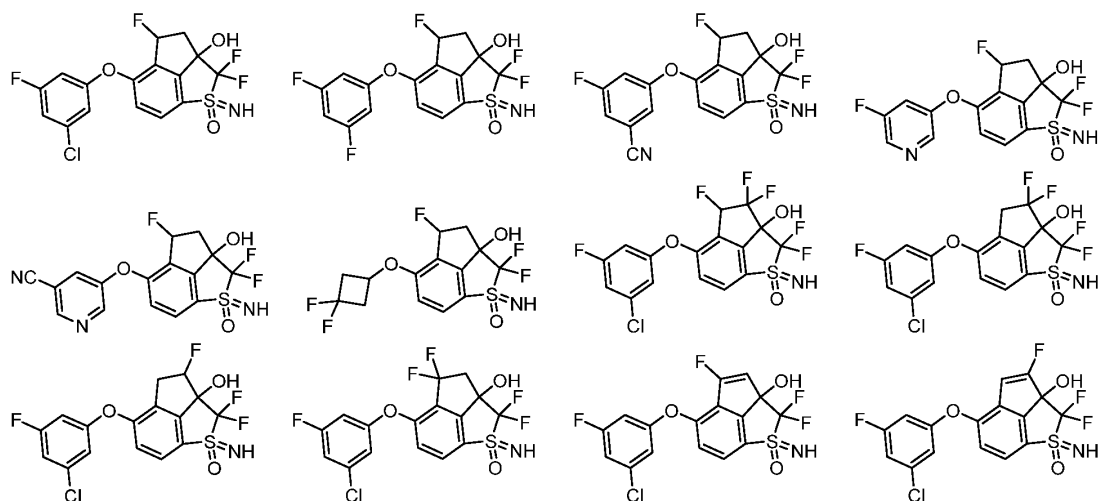


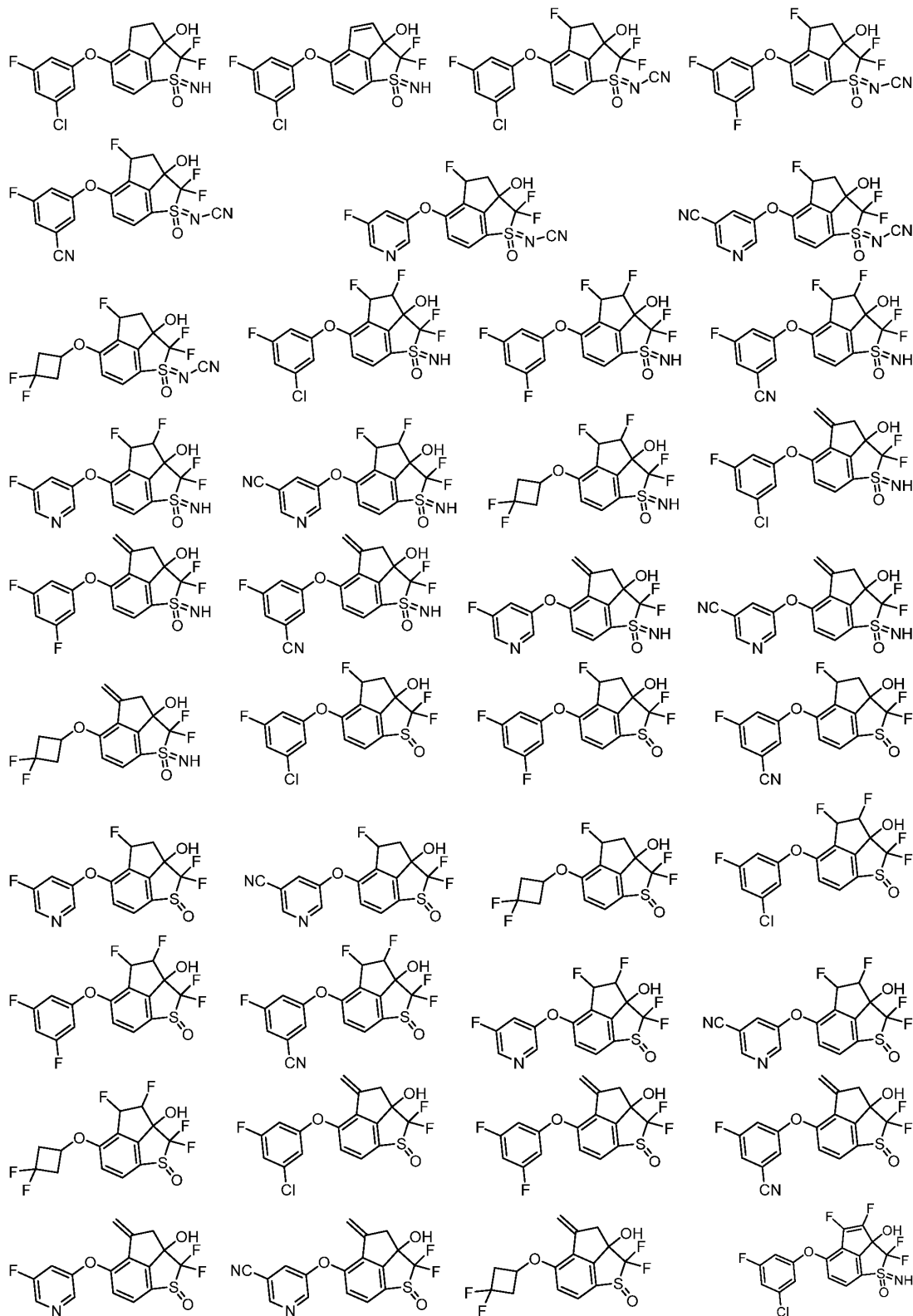
其它变量如本发明所定义。

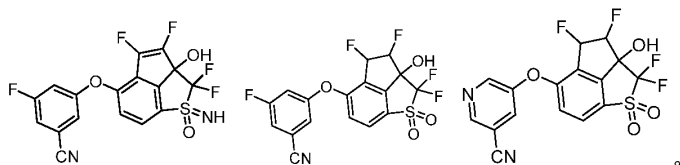




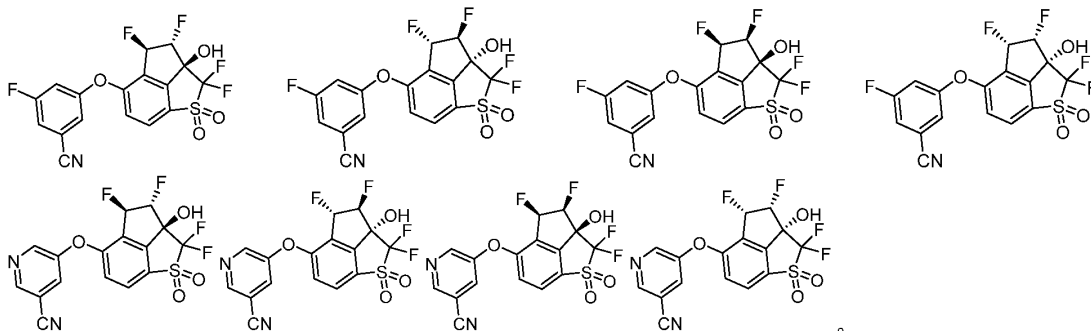
本发明还提供了下式化合物、其光学异构体或其药学上可接受的盐，其选自：







本发明还提供了下式化合物、其光学异构体或其药学上可接受的盐，其选自：



本发明还提供了上述化合物或其可药用盐或上述的药物组合物在制备用于预防或治疗 HIF2 α 介导的疾病的药物的用途。

本发明的一些方案中，上述 HIF2 α 介导的疾病包括选自肾癌、脑胶质瘤、Von Hippel-Lindau (VHL) 综合征、肺癌、结直肠癌、卵巢癌、乳腺癌、宫颈癌、胃癌、肝癌、甲状腺癌、多发性骨髓瘤、胰腺导管癌、肺鳞状细胞癌、结肠癌、血管瘤、肺动脉高压和炎症性肠病 (IBD)。

定义和说明

除非另有说明，本文所用的下列术语和短语旨在具有下列含义。一个特定的术语或短语在没有特别定义的情况下不应该被认为是不确定的或不清楚的，而应该按照普通的含义去理解。当本文中出現商品名时，意在指代其对应的商品或其活性成分。

这里所采用的术语“药学上可接受的”，是针对那些化合物、材料、组合物和/或剂型而言，它们在可靠的医学判断的范围之内，适用于与人类和动物的组织接触使用，而没有过多的毒性、刺激性、过敏性反应或其它问题或并发症，与合理的利益/风险比相称。

术语“药学上可接受的盐”是指本发明化合物的盐，由本发明发现的具有特定取代基的化合物与相对无毒的酸或碱制备。当本发明的化合物中含有相对酸性的功能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的碱与这类化合物的中性形式接触的方式获得碱加成盐。药学上可接受的碱加成盐包括钠、钾、钙、铵、有机胺或镁盐或类似的盐。当本发明的化合物中含有相对碱性的官能团时，可以通过在溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的酸与这类化合物的中性形式接触的方式获得酸加成盐。药学上可接受的酸加成盐的实例包括无机酸盐，所述无机酸包括例如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸，碳酸氢根，磷酸、磷酸一氢根、磷酸二氢根、硫酸、硫酸氢根、氢碘酸、亚磷酸等；以及有机酸盐，所述有机酸包括如乙酸、丙酸、异丁酸、三氟乙酸、马来酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、反丁烯二酸、乳酸、扁桃酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、酒石酸和甲磺酸等类似的酸；还包括氨基酸（如精氨酸等）的盐，以及如葡萄糖醛酸等有机酸的盐。本发明的某些特定的化合物含有碱性和酸性的官能团，从而可以被转换成任一碱或酸加成盐。

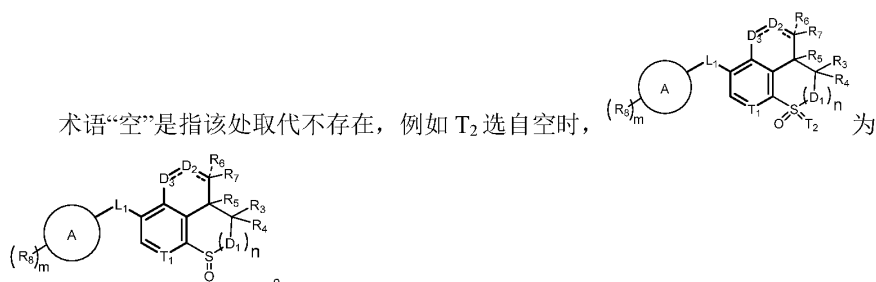
本发明的药学上可接受的盐可由含有酸根或碱基的母体化合物通过常规化学方法合成。一般情况下，这样的盐的制备方法是：在水或有机溶剂或两者的混合物中，经由游离酸或碱形式的这些化合物与化学计量的适当的碱或酸反应来制备。

本发明的化合物可以存在特定的几何或立体异构体形式。本发明设想所有的这类化合物,包括顺式和反式异构体、(-)-和(+)-对映体、(R)-和(S)-对映体、非对映异构体、(D)-异构体、(L)-异构体,及其外消旋混合物和其他混合物,例如对映异构体或非对映体富集的混合物,所有这些混合物都属于本发明的范围之内。烷基等取代基中可存在另外的不对称碳原子。所有这些异构体以及它们的混合物,均包括在本发明的范围之内。

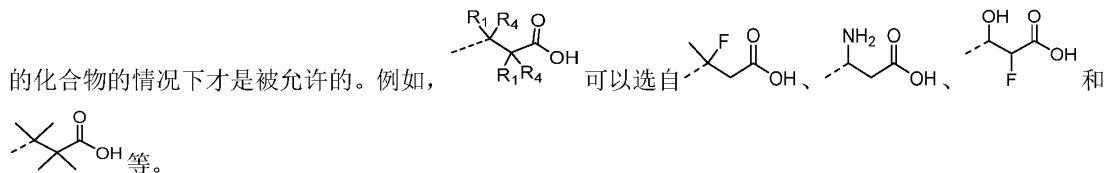
本发明的化合物可以存在特定的。除非另有说明,术语“互变异构体”或“互变异构体形式”是指在室温下,不同官能团异构体处于动态平衡,并能很快的相互转化。若互变异构体是可能的(如在溶液中),则可以达到互变异构体的化学平衡。例如,质子互变异构体(proton tautomer)(也称质子转移互变异构体(prototropic tautomer))包括通过质子迁移来进行的互相转化,如酮-烯醇异构化和亚胺-烯胺异构化。价键异构体(valence tautomer)包括一些成键电子的重组来进行的相互转化。其中酮-烯醇互变异构化的具体实例是戊烷-2,4-二酮与4-羟基戊-3-烯-2-酮两个互变异构体之间的互变。

本发明的化合物可以在一个或多个构成该化合物的原子上包含非天然比例的原子同位素。例如,可用放射性同位素标记化合物,比如氚(^3H),碘-125(^{125}I)或C-14(^{14}C)。又例如,可用重氢取代氢形成氘代药物,氘与碳构成的键比普通氢与碳构成的键更坚固,相比于未氘化药物,氘代药物有降低毒副作用、增加药物稳定性、增强疗效、延长药物生物半衰期等优势。本发明的化合物的所有同位素组成的变换,无论放射性与否,都包括在本发明的范围之内。“任选”或“任选地”指的是随后描述的事件或状况可能但不是必需出现的,并且该描述包括其中所述事件或状况发生的情况以及所述事件或状况不发生的情况。

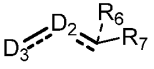
术语“被...取代”是指特定原子上的任意一个或多个氢原子被取代基取代,可以包括重氢和氢的变体,只要特定原子的价态是正常的并且取代后的化合物是稳定的。术语“任选被...取代”是指可以被取代,也可以不被取代,除非另有规定,取代基的种类和数目在化学上可以实现的基础上可以是任意的。

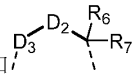
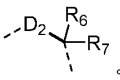


当任何变量(例如 R)在化合物的组成或结构中出现一次以上时,其在每一种情况下的定义都是独立的。因此,例如,如果一个基团被 0-2 个 R 所取代,则所述基团可以任选地至多被两个 R 所取代,并且每种情况下的 R 都有独立的选项。此外,取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。例如,

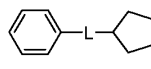
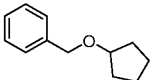
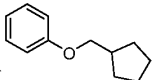


不在两个字母或符号之间的短横(“-”)表示取代基的连接位点。例如, C_{1-6} 烷基羰基-指通过羰基与分子的其余部分连接的 C_{1-6} 烷基。然而,当取代基的连接位点对本领域技术人员来说是显而易见的时候,例如,卤素取代基,“-”可以被省略。

除非另有说明,当基团价键上带有虚线“---”时,例如在“”中,虚线表示该基团与分子其它部分的连接点。例外,在本发明中,中,基团价键“”代表双键“”或单键“”,“R₆”代表可以存在 R₆ 基团 (R₆) 或不存在 R₆ 基团。

当其中一个变量选自单键时,表示其连接的两个基团直接相连,比如中 D₃ 代表单键时表示该结构实际上是。

当所列举的取代基中没有指明其通过哪一个原子连接到被取代的基团上时,这种取代基可以通过其任何原子相键合,例如,吡啶基作为取代基可以通过吡啶环上任意一个碳原子连接到被取代的基团上。

当所列举的连接基团没有指明其连接方向,其连接方向是任意的,例如,中连接基团 L 为,此时既可以按与从左往右的读取顺序相同的方向连接苯基和环戊基构成,也可以按照与从左往右的读取顺序相反的方向连接苯基和环戊基构成。所述连接基团、取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

除非另有规定,环上原子的数目通常被定义为环的元数,例如,“4-6 元环”是指环绕排列 4-6 个原子的“环”。

除非另有规定,术语“C₁₋₆ 烷基”用于表示直链或支链的由 1 至 6 个碳原子组成的饱和碳氢基团。所述 C₁₋₆ 烷基包括 C₁₋₅、C₁₋₄、C₂₋₆ 烷基等;其可以是一价(如甲基)、二价(如亚甲基)或者多价(如次甲基)。C₁₋₅ 烷基的实例包括但不限于甲基(“Me”)、乙基(“Et”)、丙基如正丙基(“n-Pr”)或异丙基(“i-Pr”)、丁基如正丁基(“n-Bu”)、异丁基(“i-Bu”)、仲丁基(“s-Bu”)或叔丁基(“t-Bu”)、戊基、己基等。

除非另有规定,术语“C₁₋₃ 烷基”用于表示直链或支链的由 1 至 3 个碳原子组成的饱和碳氢基团。所述 C₁₋₃ 烷基包括 C₁₋₂ 和 C₂₋₃ 烷基等;其可以是一价(如甲基)、二价(如亚甲基)或者多价(如次甲基)。C₁₋₃ 烷基的实例包括但不限于甲基(Me)、乙基(Et)、丙基(包括 n-丙基和异丙基)等。

除非另有规定,术语“C₁₋₆ 烷氧基”表示通过一个氧原子连接到分子的其余部分的那些包含 1 至 6 个碳原子的烷基基团。所述 C₁₋₆ 烷氧基包括 C₁₋₄、C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₆、C₂₋₄、C₆、C₅、C₄ 和 C₃ 烷氧基等。C₁₋₆ 烷氧基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基(包括正丙氧基和异丙氧基)、丁氧基(包括 n-丁氧基、异丁氧基、s-丁氧基和 t-丁氧基)、戊氧基(包括 n-戊氧基、异戊氧基和新戊氧基)、己氧基等。

除非另有规定,术语“C₁₋₃ 烷氧基”表示通过一个氧原子连接到分子的其余部分的那些包含 1 至 3 个碳原子的烷基基团。所述 C₁₋₃ 烷氧基包括 C₁₋₂、C₂₋₃、C₃ 和 C₂ 烷氧基等。C₁₋₃ 烷氧基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基(包括正丙氧基和异丙氧基)等。

除非另有规定,“C₂₋₆ 烯基”用于表示直链或支链的包含至少一个碳-碳双键的由 2 至 6 个碳原子组成的碳氢基团,碳-碳双键可以位于该基团的任何位置上。所述 C₂₋₆ 烯基包括 C₂₋₄、C₂₋₃、C₄、C₃ 和 C₂ 烯基等;其可以是一价、二价或者多价。C₂₋₆ 烯基的实例包括但不限于乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基、丁间二烯基、戊间二烯基、己间二烯基等。

除非另有规定,“C₂₋₃ 烯基”用于表示直链或支链的包含至少一个碳-碳双键的由 2 至 3 个碳原子组成

的碳氢基团，碳-碳双键可以位于该基团的任何位置上。所述 C_{2-3} 烯基包括 C_3 和 C_2 烯基；所述 C_{2-3} 烯基可以是一价、二价或者多价。 C_{2-3} 烯基的实例包括但不限于乙烯基、丙烯基等。

除非另有规定，“ C_{4-6} 环烷基”表示由 4 至 6 个碳原子组成的饱和环状碳氢基团，其为单环和双环体系，所述 C_{4-6} 环烷基包括 C_{4-5} 、 C_{5-6} 、 C_4 、 C_5 和 C_6 环烷基等；其可以是一价、二价或者多价。 C_{4-6} 环烷基的实例包括，但不限于，环丁基、环戊基、环己基等。

除非另有规定，术语“4-6 元杂环烷基”本身或者与其他术语联合分别表示由 4 至 6 个环原子组成的饱和环状基团，其 1、2、3 或 4 个环原子为独立选自 O、S 和 N 的杂原子，其余为碳原子，其中氮原子任选地被季铵化，氮和硫杂原子可任选被氧化（即 NO 和 $S(O)_p$ ， p 是 1 或 2）。其包括单环和双环体系，其中双环体系包括螺环、并环和桥环。此外，就该“4-6 元杂环烷基”而言，杂原子可以占据杂环烷基与分子其余部分的连接位置。所述 4-6 元杂环烷基包括 5-6 元、4 元、5 元和 6 元杂环烷基等。4-6 元杂环烷基的实例包括但不限于氮杂环丁基、氧杂环丁基、硫杂环丁基、吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、四氢噻吩基（包括四氢噻吩-2-基和四氢噻吩-3-基等）、四氢呋喃基（包括四氢呋喃-2-基等）、四氢吡喃基、哌啶基（包括 1-哌啶基、2-哌啶基和 3-哌啶基等）、哌嗪基（包括 1-哌嗪基和 2-哌嗪基等）、吗啉基（包括 3-吗啉基和 4-吗啉基等）、二噁烷基、二噻烷基、异噻唑烷基、异噻唑烷基、1,2-噻嗪基、1,2-噻嗪基、六氢哒嗪基、高哌嗪基或高哌啶基等。

除非另有规定，术语“5-6 元杂环基”本身或者与其他术语联合分别表示由 4 至 6 个环原子组成的饱和或不饱和环状基团，其 1、2、3 或 4 个环原子为独立选自 O、S 和 N 的杂原子，其余为碳原子，其中氮原子任选地被季铵化，氮和硫杂原子可任选被氧化（即 NO 和 $S(O)_p$ ， p 是 1 或 2）。其包括单环和双环体系，其中双环体系包括螺环、并环和桥环。所述“5-6 元杂环基”的实例包括但不限于环戊烷基、环戊烯基、环己烷基、环己烯基、环己酮基、四氢-2H-吡喃-2-酮基、哌啶-2-酮基、四氢-2H-吡喃基和哌啶基等。

除非另有规定，本发明术语“5-6 元杂芳环”和“5-6 元杂芳基”可以互换使用，术语“5-6 元杂芳基”表示由 5 至 6 个环原子组成的具有共轭 π 电子体系的单环基团，其 1、2、3 或 4 个环原子为独立选自 O、S 和 N 的杂原子，其余为碳原子。其中氮原子任选地被季铵化，氮和硫杂原子可任选被氧化（即 NO 和 $S(O)_p$ ， p 是 1 或 2）。5-6 元杂芳基可通过杂原子或碳原子连接到分子的其余部分。所述 5-6 元杂芳基包括 5 元和 6 元杂芳基。所述 5-6 元杂芳基的实例包括但不限于吡咯基（包括 N -吡咯基、2-吡咯基和 3-吡咯基等）、吡唑基（包括 2-吡唑基和 3-吡唑基等）、咪唑基（包括 N -咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基和 5-咪唑基等）、噁唑基（包括 2-噁唑基、4-噁唑基和 5-噁唑基等）、三唑基（1*H*-1,2,3-三唑基、2*H*-1,2,3-三唑基、1*H*-1,2,4-三唑基和 4*H*-1,2,4-三唑基等）、四唑基、异噻唑基（3-异噻唑基、4-异噻唑基和 5-异噻唑基等）、噻唑基（包括 2-噻唑基、4-噻唑基和 5-噻唑基等）、呋喃基（包括 2-呋喃基和 3-呋喃基等）、噻吩基（包括 2-噻吩基和 3-噻吩基等）、吡啶基（包括 2-吡啶基、3-吡啶基和 4-吡啶基等）、吡嗪基或嘧啶基（包括 2-嘧啶基和 4-嘧啶基等）。

除非另有规定，本发明术语“环烯基”是指环状烯基。“ C_{5-6} 环烯基”包括 C_5 、 C_6 环烯基。环烯基的实例包括但不限于环戊烯基和环己烯基。

除非另有规定， C_{n-n+m} 或 C_n-C_{n+m} 包括 n 至 $n+m$ 个碳的任何一种具体情况，例如 C_{1-12} 包括 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 C_7 、 C_8 、 C_9 、 C_{10} 、 C_{11} 、和 C_{12} ，也包括 n 至 $n+m$ 中的任何一个范围，例如 C_{1-12} 包括 C_{1-3} 、 C_{1-6} 、 C_{1-9} 、 C_{3-6} 、 C_{3-9} 、 C_{3-12} 、 C_{6-9} 、 C_{6-12} 、和 C_{9-12} 等；同理， n 元至 $n+m$ 元表示环上原子数为 n 至 $n+m$ 个，例如 3-12 元环包括 3 元环、4 元环、5 元环、6 元环、7 元环、8 元环、9 元环、10 元环、11 元环、和 12 元环，也包括 n 至 $n+m$ 中的任何一个范围，例如 3-12 元环包括 3-6 元环、3-9 元环、5-6 元环、5-7 元环、6-7 元环、6-8 元环、和 6-10 元环等。

本领域技术人员应当理解的是,一些式(I)化合物可以包含一个或多个手性中心,因此存在两个或更多个立体异构体。因此,本发明的化合物可以以单个立体异构体(例如对映异构体、非对映异构体)及其任意比例的混合物例如外消旋物的形式存在,以及在适当的情况下,可以以其互变异构体和几何异构体的形式存在。

本文所用的术语“立体异构体”指具有相同化学构成、但在原子或基团的空间排列方面不同的化合物。立体异构体包括对映异构体、非对映异构体和构象异构体等。

本文所用的术语“对映异构体”指化合物的彼此是不可重叠的镜像的两种立体异构体。

本文所用的术语“非对映异构体”指具有两个或更多个手性中心并且其分子彼此不是镜像的立体异构体。非对映异构体具有不同的物理性质,例如熔点、沸点、光谱性质或生物活性。非对映异构体的混合物可以用高分辨率分析方法例如电泳和色谱例如 HPLC 分离。

立体化学定义和惯例可遵循 S. P. Parker 编辑, McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; 和 Eliel, E. 和 Wilen, S., “Stereochemistry of Organic Compounds”, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994。许多有机化合物以光学活性形式存在,即,它们具有旋转平面偏振光的平面的能力。在描述光学活性化合物时,前缀 D 和 L 或者 R 和 S 用于表示分子关于其手性中心的绝对构型。前缀 d 和 l 或者 (+) 和 (-) 用于表示化合物旋转平面偏振光的符号,其中 (-) 或 l 表示该化合物是左旋的。带有 (+) 或 d 的前缀的化合物是右旋的。对于给定的化学结构,除了它们彼此互为镜像之外,这些立体异构体是相同的。特定的立体异构体也可以称为对映异构体,这类异构体的混合物通常称为对映异构体混合物。对映异构体的 50:50 混合物被称为外消旋混合物或外消旋物,其可以出现在化学反应或方法中没有立体选择性或立体特异性的情况中。术语“外消旋混合物”和“外消旋物”指不具有光学活性的两种对映异构体的等摩尔混合物。

外消旋混合物可以以其本身的形式使用或者拆分成单个异构体使用。通过拆分可以得到立体化学上的纯的化合物或者富集一种或多种异构体的混合物。分离异构体的方法是众所周知的(参见 Allinger N. L. 和 Eliel E. L., “Topics in Stereochemistry”, 第 6 卷, Wiley Interscience, 1971), 包括物理方法,例如使用手性吸附剂的色谱法。可以由手性前体制备得到手性形式的单个异构体。或者,可以通过与手性酸(例如 10-樟脑磺酸、樟脑酸、 α -溴樟脑酸、酒石酸、二乙酰基酒石酸、苹果酸、吡咯烷酮-5-羧酸等的单个对映异构体)形成非对映异构体盐而由混合物化学分离得到单个异构体,将所述的盐分级结晶,然后游离出拆分的碱中的一个或两个,任选地重复这一过程,从而得到一个或两个基本上不包含另一种异构体的异构体,即光学纯度以重量计为例如至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 99.5% 的所需的立体异构体。或者,如本领域技术人员所熟知的,可以将外消旋物共价连接到手性化合物(辅助物)上,得到非对映异构体。

本文所用的术语“互变异构体”或“互变异构形式”指经由低能量障碍可相互转化的不同能量的结构异构体。例如,质子互变异构体(也称为质子转移互变异构体)包括通过质子迁移进行的相互转化,例如酮-烯醇和亚胺-烯胺异构化。价键互变异构体包括通过一些键合电子的重组进行的相互转化。

本文所用的术语“治疗”指给患有疾病或者具有所述疾病的症状的个体施用一种或多种药物物质、特别是本文所述的式(I)化合物和/或其药学上可接受的盐,用以治愈、缓解、减轻、改变、医治、改善、改进或影响所述疾病或者所述疾病的症状。本文所用的术语“预防”指给具有易患所述疾病的体质的个体施用一种或多种药物物质、特别是本文所述的式(I)化合物和/或其药学上可接受的盐,用以防止个体罹患该疾病。当涉及化学反应时,术语“处理”、“接触”和“反应”指在适当的条件下加入或混合两种或更多种试剂,以产生所示的和/或所需的产物。应当理解的是,产生所示的和/或所需的产物的反应可能不一定直接来自最初加入的两种试剂的组合,即,在混合物中可能存在生成的一个或多个中间体,这些中间

体最终导致了所示的和/或所需的产物的形成。

本文所用的术语“有效量”指通常足以对个体产生有益效果的量。可以通过常规方法(例如建模、剂量递增研究或临床试验)结合常规影响因素(例如给药方式、化合物的药代动力学、疾病的严重程度和病程、个体的病史、个体的健康状况、个体对药物的响应程度等)来确定本发明的化合物的有效量。

本发明的化合物可以通过本领域技术人员所熟知的多种合成方法来制备,包括下面列举的具体实施方式、其与其他化学合成方法的结合所形成的实施方式以及本领域技术人员所熟知的等同替换方式,优选的实施方式包括但不限于本发明的实施例。

本文所用的未具体定义的技术和科学术语具有本发明所属领域的技术人员通常理解的含义。

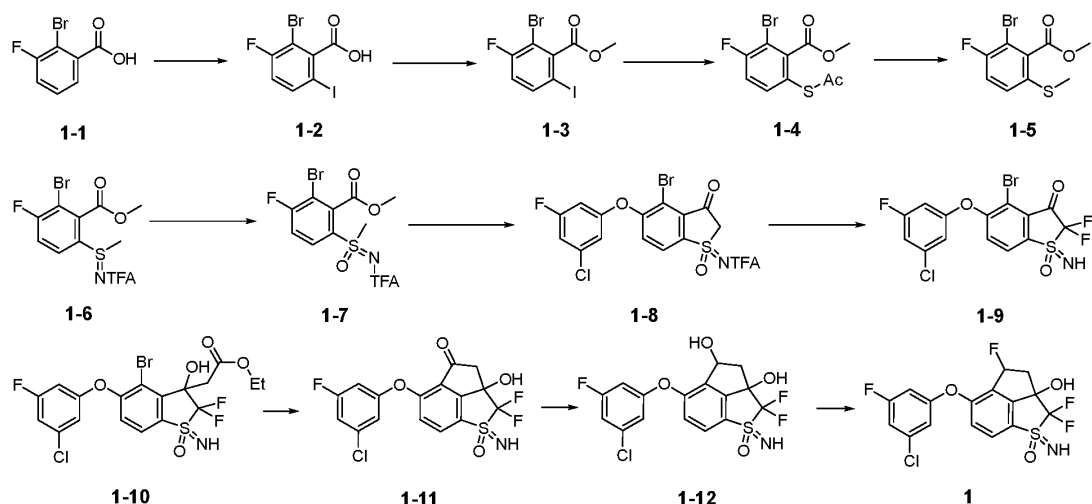
具体实施方式

下面结合具体实施例,进一步阐述本发明。应理解,这些实施例仅用于说明本发明而不适用于限制本发明的范围。下列实施例中如未注明具体条件的实验方法,通常按照这类反应的常规条件,或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明,否则百分比和份数是重量百分比和重量份数。除非另外说明,否则液体的比为体积比。

以下实施例中所用的实验材料和试剂如无特别说明均可从市售渠道获得。

本发明采用下述缩略词: DAST 代表二乙胺基三氟化硫; DCM 代表二氯甲烷; DCE 代表 1,2-二氯乙烷; DMF 代表 N,N-二甲基甲酰胺; Oxone 代表过一硫酸氢钾; Selectfluor 代表 1-氯甲基-4-氟-1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷二(四氟硼酸)盐; $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 代表三(二亚苄基丙酮)二钯。

实施例 1: 化合物 1 的合成



步骤 1: 化合物 1-2 的制备

向化合物 1-1 (2.5 g, 11.4 mmol), 醋酸钯 (128 mg, 0.57 mmol), 碘 (2.9 g, 11.4 mmol) 和碘苯二乙酸 (3.68 g, 11.4 mmol) 的混合物中加入 DMF (55 mL)。反应液置换氩气三次, 反应液在 100 °C 下搅拌 24 小时。反应液冷却至室温, 减压浓缩除掉大部分 DMF, 粗品倒入稀盐酸 (100 mL, 0.1 M) 中, 用 400 mL 乙酸乙酯分三次萃取, 合并有机相, 用 1M 硫代硫酸钠洗涤后用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液浓缩后得到化合物 1-2, 粗品直接用于下一步。

步骤 2: 化合物 1-3 的制备

将化合物 1-2 (0.81 g, 2.3 mmol) 溶于 DMF (5 mL) 中, 加入碳酸钾 (970 mg, 7.0 mmol) 和碘甲烷 (0.44 mL, 7.0 mmol)。反应液室温下搅拌 18 h。向反应液中加入水 (30 mL) 后用 60 mL 乙酸乙酯分两次萃取, 合并有机相用水洗涤五次后用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后得到

化合物 **1-3**。粗品直接用于下一步。LCMS $m/z = 358.9/360.9 [M+1]^+$ 。

步骤 3: 化合物 **1-4** 的制备

将化合物 **1-3** (1.26 g, 3.5 mmol) 和 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (Xantphos, 243 mg, 0.42 mmol) 分散到甲苯: 丙酮 (17 mL, $v/v = 2:1$) 中, 加入 $Pd_2(dba)_3$ (192 mg, 0.21 mmol) 和硫代乙酸钾 (500 mg, 4.4 mmol), 反应液置换氩气后密封, 升温至 70 °C 搅拌 2 h。反应液冷却至室温, 用二氯甲烷稀释后过滤, 滤饼用二氯甲烷洗涤两次。合并滤液, 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液浓缩后柱层析得到化合物 **1-4**。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 7.44-7.41$ (m, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.42 (s, 3H); LCMS $m/z = 306.9/308.9 [M+1]^+$ 。

步骤 4: 化合物 **1-5** 的制备

将化合物 **1-4** (1.21 g, 3.9 mmol) 溶解到 12 mL 甲醇中, 置换氩气后加入碳酸铯 (1.66 g, 5.1 mmol), 反应液在室温下搅拌 1 小时。向反应液中加入碘甲烷 (1.22 mL, 20 mmol) 后继续搅拌 16 小时。反应液减压浓缩后分散于 30 mL 水中, 用 90 mL 乙酸乙酯分三次萃取, 合并有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后柱层析得到化合物 **1-5**。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 7.38-7.35$ (m, 1H), 7.16-7.11 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.45 (s, 3H); LCMS $m/z = 247.0/249.0 [M+1-MeOH]^+$ 。

步骤 5: 化合物 **1-6** 的制备

向化合物 **1-5** (5.9 g, 21.1 mmol), 三氟乙酰胺 (11.9 g, 106 mmol), 氧化镁 (11.9 g, 296 mmol) 和碘苯二乙酸 (35.4 g, 110 mmol) 的混合物中加入二氯甲烷 (150 mL) 和辛酸铯二聚物 (140 mg, 0.2 mmol), 反应液置换氩气后在 40 °C 下搅拌 16 小时。反应液冷却至室温, 用二氯甲烷稀释后过滤, 滤饼用二氯甲烷洗涤两次。合并滤液, 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液浓缩后柱层析得到化合物 **1-6**。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 8.07-8.04$ (m, 1H), 7.49-7.45 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.05 (s, 3H)。

步骤 6: 化合物 **1-7** 的制备

向化合物 **1-6** (5.0 g, 12.8 mmol) 的四氯化碳/乙腈 (60 mL, 1:1) 溶液中加入高碘酸钠 (8.22 g, 38.4 mmol) 的水 (15 mL) 溶液和三氯化钨 (80 mg, 0.38 mmol), 反应液在室温下搅拌 16 小时。反应液减压浓缩去除四氯化碳和乙腈。剩余水相加水 (50 mL) 后用 210 mL 乙酸乙酯分三次萃取, 合并有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后柱层析得到化合物 **1-7**。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 8.17-8.14$ (m, 1H), 7.47-7.43 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.61 (s, 3H); LCMS $m/z = 406.0/408.0 [M+1]^+$ 。

步骤 7: 化合物 **1-8** 的制备

将化合物 **1-7** (1.0 g, 2.46 mmol), 3-氯-5-氟苯酚 (1.08 g, 7.39 mmol) 和碳酸钾 (510 mg, 3.69 mmol) 分别加入到 DMF (10 mL) 中。反应液用微波加热升温至 130 °C 反应 10 分钟。反应液冷却至室温, 加入 30 mL 水, 用 100 mL 乙酸乙酯分三次萃取, 合并有机相用水洗涤三次后用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后柱层析得到化合物 **1-8**。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 8.30$ (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.07-7.04 (m, 1H), 6.90-6.88 (m, 1H), 6.74 (dt, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 4.69 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 4.41 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H); LCMS $m/z = 500.0/501.9 [M+1]^+$ 。

步骤 8: 化合物 **1-9** 的制备

将化合物 **1-8** (350 mg, 4.26 mmol) 加至 20 mL 乙腈中, 加入 Na_2CO_3 (222 mg, 2.1 mmol), 氩气保护下, 室温下搅拌 10 分钟, 加入 Selectfluor (743 mg, 2.1 mmol)。反应液室温下搅拌 4 小时。反应液减压浓缩后加入 50 mL 水, 用 120 mL 乙酸乙酯分四次萃取, 合并有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤掉无水硫酸钠, 滤液浓缩后柱层析得到化合物 **1-9**。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 8.08$ (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.05-7.02 (m, 1H), 6.86-6.84 (m, 1H), 6.72 (dt, $J = 8.8, 2.4$ Hz,

1H), 5.30 (s, 1H); LCMS m/z = 439.8/401.8 $[M+1]^+$ 。

步骤 9: 化合物 1-10 的制备

将乙酸乙酯 (180 mg, 2.04 mmol) 溶于四氢呋喃 (4 mL) 中, 溶液置换三次氩气后降温至 -70 °C, 缓慢加入 LDA (1.02 mL, 2.04 mmol, 2M 四氢呋喃溶液), 反应液搅拌 30 分钟后, 缓慢加入化合物 1-9 (300 mg, 0.68 mmol) 的四氢呋喃 (3 mL) 溶液。反应液在 -70 °C 下搅拌 1 小时。反应液用 10 mL 饱和氯化铵溶液淬灭后升至室温, 用 40 mL 二氯甲烷分四次萃取, 合并有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤掉无水硫酸钠, 滤液浓缩后柱层析得到化合物 1-10。LCMS m/z = 528.0/530.0 $[M+1]^+$ 。

步骤 10: 化合物 1-11 的制备

将化合物 1-10 (100 mg, 0.19 mmol) 溶于四氢呋喃 (2 mL) 中, 溶液置换三次氩气后降温至 -70 °C, 缓慢加入正丁基锂 (0.38 mL, 0.95 mmol, 2.5M 正己烷溶液), 加料完成后反应液在 -70 °C 下搅拌 30 分钟。反应液用稀盐酸 (0.5 mL, 0.5 M) 淬灭后升至室温, 加入 10 mL 水后用 40 mL 二氯甲烷分四次萃取, 合并有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤掉无水硫酸钠, 滤液浓缩后柱层析得到化合物 1-11。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.99-7.93 (m, 1H), 7.11-7.05 (m, 2H), 6.98-6.97 (m, 1H), 6.83-6.80 (m, 1H), 3.26-3.20 (m, 1H), 3.07-3.01 (m, 1H); LCMS m/z = 404.0/406.0 $[M+1]^+$ 。

步骤 11: 化合物 1-12 的制备

将化合物 1-11 (50 mg, 0.12 mmol) 溶于乙醇 (2 mL) 中, 反应液降温至 -70 °C 后, 加入硼氢化钠 (7 mg, 0.19 mmol), 加料完成后反应液在 -70 °C 下搅拌 15 分钟。反应液用稀盐酸 (0.5 mL, 0.5 M) 淬灭后升至室温, 加入 3 mL 水后用 12 mL 二氯甲烷分四次萃取, 合并有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤掉无水硫酸钠, 滤液浓缩后 HPLC 制备得到化合物 1-12。

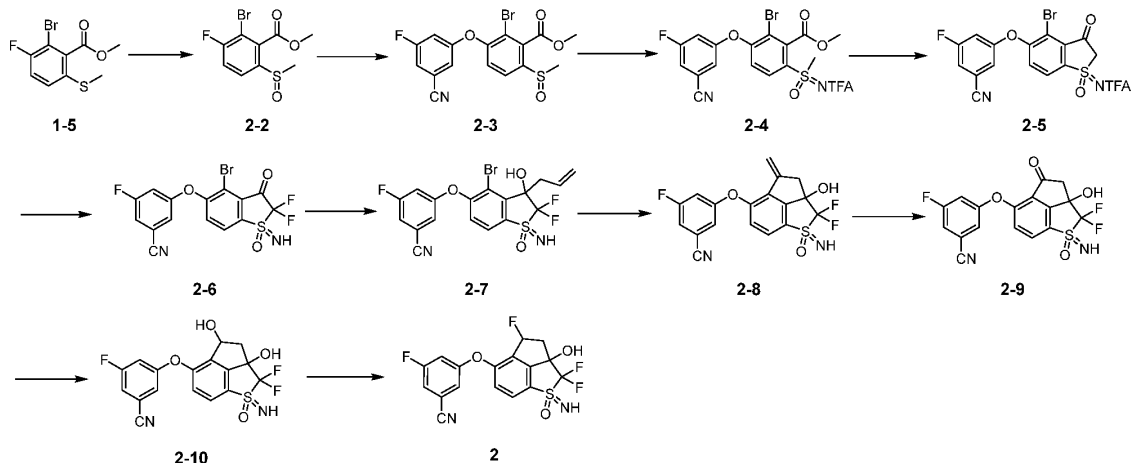
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.00 (dt, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.93-6.92 (m, 1H), 6.76 (dt, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 5.94 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.11 (brs, 1H), 3.01-2.89 (m, 1H), 2.53-2.48 (m, 1H), 2.33 (brs, 1H); LCMS m/z = 406.0/408.0 $[M+1]^+$ 。

步骤 12: 化合物 1 的制备

将化合物 1-12 (80 mg, 0.20 mmol) 溶于 DCE (2 mL) 中, 反应液降温至 0 °C 后, 加入 DAST (38 mg, 0.24 mmol), 加料完成后反应液在 0 °C 下搅拌 1 小时。反应液用水 (3 mL) 淬灭后升至室温, 用 12 mL 二氯甲烷分四次萃取, 合并有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤掉无水硫酸钠, 滤液浓缩后 HPLC 制备得到化合物 1。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.79 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.03 (dt, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.96-6.95 (m, 1H), 6.79 (dt, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.03 (dd, J = 52.8, 5.2 Hz, 1H), 3.75 (brs, 1H), 2.96-2.64 (m, 2H); LCMS m/z = 408.0/410.0 $[M+1]^+$ 。

实施例 2: 化合物 2 的合成



步骤 1: 化合物 **2-2** 的制备

在冰浴中, 向化合物 **1-5** (15.0 g, 53.7 mmol) 的甲醇 (110 mL) 溶液中滴加 Oxone (16.52 g, 26.9 mmol) 水 (55 mL) 的浊溶液。加料完成后反应自然升至室温, 反应液在室温下搅拌 16 小时。反应液减压浓缩除掉大部分甲醇后分散于乙酸乙酯 (200 mL) 和水 (200 mL) 中, 水相用 300 mL 乙酸乙酯分三次萃取, 合并有机相, 用 1M 硫代硫酸钠洗涤后用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液浓缩后的粗品经快速硅胶柱纯化得到化合物 **2-2**。LCMS $m/z = 295.0/297.0 [M+1]^+$ 。

步骤 2: 化合物 **2-3** 的制备

室温下, 将化合物 **2-2** (7.0 g, 23.7 mmol) 溶于 DMF (120 mL) 中, 加入碳酸钾 (4.92 g, 35.6 mmol) 和 3-氰基-5-氟苯酚 (4.88 g, 35.6 mmol)。反应液置换氩气后在 90 °C 下搅拌 8 小时。待反应液冷却至室温后减压浓缩除去大部分 DMF, 粗品分散于乙酸乙酯 (100 mL) 和水 (100 mL) 中, 水相用 100 mL 乙酸乙酯分两次萃取, 合并有机相用水洗涤后用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后的粗品经快速硅胶柱纯化得到化合物 **2-3**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 8.11$ (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.18 (ddd, $J = 7.6, 2.4, 1.2$ Hz, 1H), 7.03-7.02 (m, 1H), 6.96 (dt, $J = 9.2, 2.4$ Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), LCMS $m/z = 412.0/414.0 [M+1]^+$ 。

步骤 3: 化合物 **2-4** 的制备

向化合物 **2-3** (3.0 g, 7.28 mmol), 三氟乙酰胺 (2.88 g, 25.5 mmol), 氧化镁 (2.35 g, 58.2 mmol) 和碘苯二乙酸 (8.2 g, 25.5 mmol) 的混合物中加入二氯甲烷 (30 mL) 和辛酸铯二聚物 (113 mg, 0.15 mmol), 反应液置换氩气后在 40 °C 下搅拌 16 小时。反应液冷却至室温, 用二氯甲烷稀释后过滤, 滤饼用二氯甲烷洗涤两次。合并滤液, 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液浓缩后柱层析纯化得到化合物 **2-4**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 8.12$ (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.29 (ddd, $J = 7.6, 2.4, 1.2$ Hz, 1H), 7.19-7.15 (m, 2H), 7.07 (dt, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), LCMS $m/z = 523.0/525.0 [M+1]^+$ 。

步骤 4: 化合物 **2-5** 的制备

将化合物 **2-4** (2.03 g, 3.9 mmol) 溶解到 THF (20 mL) 中, 加入碳酸铯 (1.52 g, 4.7 mmol) 后密封, 反应液在 90 °C 下搅拌 1 小时。待反应液冷却至室温, 加入 30 mL 水, 用 90 mL 乙酸乙酯分三次萃取, 合并有机相并用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后柱层析纯化得到化合物 **2-5**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 8.37$ (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.29 (ddd, $J = 7.6, 2.4, 1.2$ Hz, 1H), 7.13-7.12 (m, 1H), 7.05 (dt, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 4.70 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), LCMS $m/z = 491.0/493.0 [M+1]^+$ 。

步骤 5: 化合物 2-6 的制备

将化合物 2-5 (1.00 g, 2.04 mmol) 溶于 20 mL 乙腈中, 加入 Na_2CO_3 (647 mg, 6.1 mmol) 和 Selectfluor (2.16 g, 6.1 mmol)。反应液室温下搅拌 3 小时。反应液减压浓缩后加入 50 mL 水, 用 120 mL 乙酸乙酯分四次萃取, 合并有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤掉无水硫酸钠, 滤液浓缩后得到粗品化合物 2-6。LCMS $m/z = 449.0/451.0$ $[\text{M}+\text{H}_2\text{O}+1]^+$ 。

步骤 6: 化合物 2-7 的制备

将化合物 2-6 (1.0 g, 2.32 mmol, 粗品) 溶于 DMF (20 mL) 中加入铟 (532 mg, 4.64 mmol) 和烯丙基碘 (1.17 g, 6.96 mmol), 反应液在室温下搅拌 2 小时。向反应液中加入 1M 稀盐酸 (15 mL) 后用 30 mL 乙酸乙酯分三次萃取, 合并有机相并用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后柱层析得到化合物 2-7。LCMS $m/z = 473.0/475.0$ $[\text{M}+1]^+$ 。

步骤 7: 化合物 2-8 的制备

向化合物 2-7 (380 mg, 0.80 mmol), 三乙胺 (0.33 mL, 2.41 mmol), 三异丙叉丙酮基膦 (31 mg, 0.08 mmol) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (74 mg, 0.08 mmol) 中加入 DMF (8 mL)。反应液置换氮气后加热至 90 °C 反应 3 小时。反应液冷却至室温, 加入 30 mL 水, 用 100 mL 乙酸乙酯分三次萃取, 合并有机相并用水洗涤三次后用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后柱层析得到化合物 2-8。LCMS $m/z = 393.0$ $[\text{M}+1]^+$ 。

步骤 8: 化合物 2-9 的制备

将化合物 2-8 (100 mg, 0.25 mmol) 溶于乙腈 (6 mL) 和水 (1 mL) 中, 加入 NaIO_4 (136 mg, 0.64 mmol) 和 RuCl_3 (5 mg, 0.02 mmol), 室温下搅拌 2 小时后再补加 NaIO_4 (68 mg, 0.32 mmol) 和 RuCl_3 (3 mg, 0.01 mmol)。室温下继续搅拌 16 小时。反应液用饱和硫代硫酸钠 (3 mL) 淬灭, 反应液浓缩除去大部分乙腈后分散于 10 mL 乙酸乙酯和 10 mL 水中, 水相用 20 mL 乙酸乙酯分四次萃取, 合并有机相并用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液浓缩后得到粗品化合物 2-9。LCMS $m/z = 395.0$ $[\text{M}+1]^+$ 。

步骤 9: 化合物 2-10 的制备

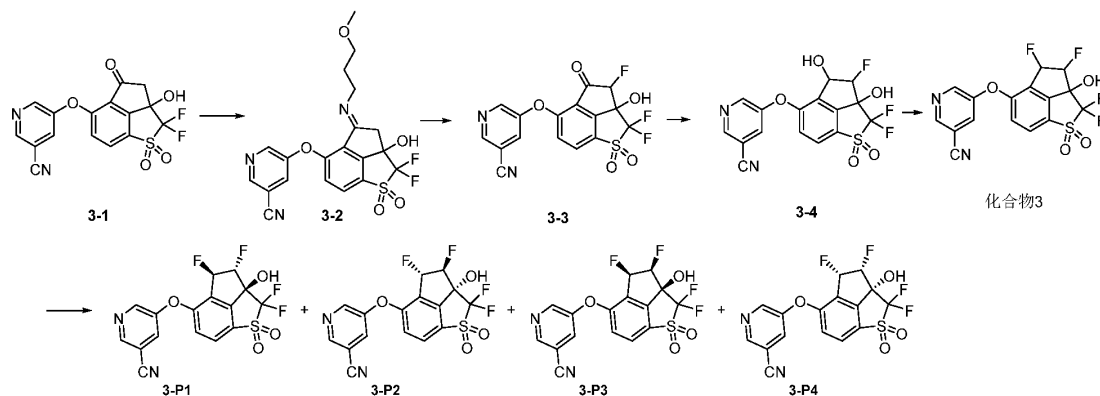
将化合物 2-9 (78 mg, 0.20 mmol) 溶于乙醇 (1 mL) 中, 反应液降温至 -70 °C 后, 加入硼氢化钠 (14 mg, 0.38 mmol), 加料完成后反应液在 -70 °C 下搅拌 15 分钟。反应液用稀盐酸 (0.5 mL, 0.5 M) 淬灭后升至室温, 加入 3 mL 水后用 12 mL 二氯甲烷分四次萃取, 合并有机相并用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液浓缩后粗品经快速硅胶柱纯化得到化合物 2-10。LCMS $m/z = 397.0$ $[\text{M}+1]^+$ 。

步骤 10: 化合物 2 的制备

将化合物 2-10 (80 mg, 0.20 mmol) 溶于 DCM (5 mL) 中, 反应液降温至 -70 °C 后, 加入 DAST (39 mg, 0.24 mmol), 加料完成后反应液在 -70 °C 下搅拌 0.5 小时。向反应液中加入 DAST (18 mg, 0.12 mmol), 加料完成后反应液在 -70 °C 下搅拌 0.5 小时。反应液在 -70 °C 下用甲醇 (1 mL) 淬灭后升至室温, 反应液浓缩后通过两次 SFC 制备 (第一次: 柱子 DAICELCHIRALPAK®AS (250*25mm, 10 μm); 流动相 [0.1% 二乙胺, 甲醇]; B%: 20%~20%。第二次: 柱子 DAICELCHIRALPAK®IG (250*25mm, 10 μm); 流动相 [0.1% 二乙胺, 甲醇]; B%: 30%~30) 得到化合物 2, 保留时间 3.445 分钟。保留时间用以下分析柱测定: 柱子: Dr.maish Reprosil Chiral-MIC (DAICELCHIRALPAK®IC) 100*3.0mm 3 μm , 流动相: A: 二氧化碳 B: 甲醇 (0.1% 二乙胺), 40%B, 流速: 1.5mL/min, 柱温: 35°C。

化合物 2: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) $\delta = 7.89$ (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.54-7.46 (m, 1H), 7.45-7.44 (m, 1H), 7.38 (dd, $J = 9.2, 2.4$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.05 (dd, $J = 53.2, 5.2$ Hz, 1H), 2.93-2.80 (m, 1H), 2.65-2.58 (m, 1H), LCMS $m/z = 399.0$ $[\text{M}+1]^+$ 。

实施例 3: 化合物 3-P1、化合物 3-P2、化合物 3-P3 和化合物 3-P4 的合成



步骤 1: 化合物 3-2 的制备

将化合物 **3-1** (1.00 g, 2.64 mmol), 3-甲氧基丙基胺(470 mg, 5.28 mmol), 对甲苯磺酸(45.5 mg, 0.264 mmol)和硫酸镁(636 mg, 5.28 mmol)置于甲苯(10 mL)中, 反应液室温搅拌 16 小时。LCMS 显示反应完全。将反应混合物减压浓缩得化合物 **3-2** 粗品(2.11 g), 并直接用于下一步。LCMS $m/z = 450.01 [M+1]^+$ 。

步骤 2: 化合物 3-3 的制备

将化合物 **3-2** 粗品(1.00 g)溶于乙腈(10 mL)中, 加入 1-氯甲基-4-氟-1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷二(四氟硼酸)盐(1.57 g, 4.44 mmol)、无水碳酸钠(468 mg, 4.44 mmol), 室温下继续搅拌 2 小时。TLC 显示反应完全。反应混合物用 1M HCl 溶液(100 mL)调至 pH = 5, 并在室温下搅拌 1 小时。将反应液减压浓缩后, 加入乙酸乙酯(100 mL)溶解, 依次经水(50 mLx3)和饱和食盐水(50 mLx3)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 所得残余物经柱层析得化合物 **3-3** (700 mg, 两步总收率 70.8%)。LCMS $m/z = 397.30 [M+1]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 9.05$ (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 8.94 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.63 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.50 – 8.39 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.67 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 5.87 (d, $J = 48.7$ Hz, 1H)。

步骤 3: 化合物 3-4 的制备

在 -78°C 条件下, 将硼氢化钠(134 mg, 2.54 mmol)加至化合物 **3-3** (700 mg, 1.77 mmol)的乙醇(10 mL)溶液中, 保持该温度反应 1 小时。TLC 显示反应完全。将反应液倒入饱和氯化铵水溶液(50 mL), 搅拌 10 分钟。乙酸乙酯萃取(50 mLx3), 合并有机相用饱和食盐水(50 mLx3)洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后残余物经柱层析纯化得化合物 **3-4** (540 mg, 收率 76.8%)。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 9.01$ (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.95 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 8.48 (dd, $J = 2.7, 1.7$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.00 (s, 2H), 7.46 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.21 (dd, $J = 49.0, 13.5$ Hz, 1H), 5.87 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H)。

步骤 4: 化合物 3 的制备

0°C 下, 向化合物 **3-4** (550 mg, 1.38 mmol)溶于 2-甲基四氢呋喃(5 mL)的溶液中, 滴加二乙胺基三氟化硫(445 mg, 2.76 mmol)溶于 2-甲基四氢呋喃(5 mL)的溶液。维持该温度继续搅拌 1 小时。TLC 显示反应完成。将反应混合液倒入饱和碳酸氢钠溶液(50 mL)中, 用乙酸乙酯(50 mLx2)萃取, 合并有机相用饱和食盐水(50 mLx2)洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 所得残余物经柱层析纯化得化合物 **3** (200 mg, 收率 36.2%)。LCMS $m/z = 401.01 [M+1]^+$ 。

步骤 5: 化合物 3-P1、3-P2、3-P3 和 3-P4 的制备

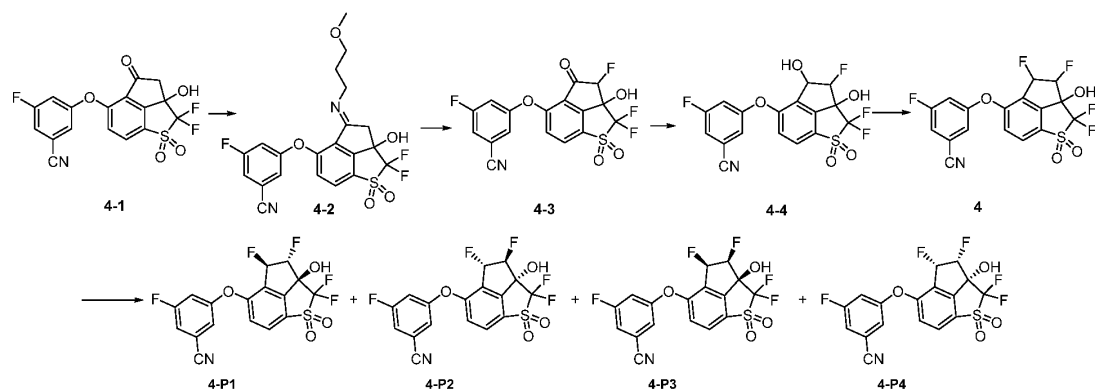
化合物 **3** (450 mg, 1.12 mmol)经制备 HPLC (FA 体系)纯化得化合物 3-P1 和化合物 3-P2 混合物(300 mg, 第二个流出液), 化合物 3-P3 和化合物 3-P4 混合物(30 mg, 第一个流出液)。

化合物 3-P1 和化合物 3-P2 混合物(300 mg)通过 SFC (柱子 DAICEL CHIRALPAK® ID (250*25mm,

10 μ m)); 流动相 [A: 二氧化碳, B: 甲醇(含 0.1% 7.0mol/L 氨水)]; B%: 0%~30%得化合物 3-P1 (保留时间 2.495 分钟)和化合物 3-P2 (保留时间 3.108 分钟)。保留时间用以下分析方法测定: 柱子: DAICELCHIRALPAK®IB, 250*25mm, 10 μ m, 流动相[A: 二氧化碳, B: 甲醇(含 0.1% 7.0mol/L 氨水)], 30%B, 流速: 70mL/min, 柱温: 35°C。SFC 分离得化合物 3-P1 (80.0 mg, 回收率 17.8%)和化合物 3-P2 粗品(60.0 mg)。化合物 3-P2 粗品经制备 HPLC(FA 体系)纯化得化合物 3-P2 (49.1 mg, 回收率 10.9%)。化合物 3-P1, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 9.01 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.95 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.48 (dd, *J* = 2.7, 1.7 Hz, 1H), 8.31 (dd, *J* = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.21 (dd, *J* = 49.0, 13.5 Hz, 1H), 5.80 (dd, *J* = 46.9, 5.9 Hz, 1H)。化合物 3-P2, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 9.01 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.95 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.48 (dd, *J* = 2.7, 1.7 Hz, 1H), 8.31 (dd, *J* = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.21 (dd, *J* = 49.0, 13.5 Hz, 1H), 5.80 (dd, *J* = 46.9, 5.9 Hz, 1H)。

化合物 3-P3 和化合物 3-P4 混合物(30 mg)通过 SFC(柱子 DAICELCHIRALPAK®IB (250*25mm, 10 μ m)); 流动相 [A: 二氧化碳, B: 甲醇(含 0.1% 7.0mol/L 氨水)]; B%: 0%~30%得化合物 3-P3 (保留时间 3.325 分钟)和化合物 3-P4 (保留时间 3.544 分钟)。保留时间用以下分析方法测定: 柱子: DAICELCHIRALPAK®IB, 250*25mm, 10 μ m, 流动相[A: 二氧化碳, B: 甲醇(含 0.1% 7.0mol/L 氨水)], 30%B, 流速: 70mL/min, 柱温: 35°C。SFC 分离得 化合物 3-P3 (4.44 mg, 回收率 0.99%)和化合物 3-P4 (4.26 mg, 回收率 0.95%)。化合物 3-P3, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 9.00 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.90 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.39 (dd, *J* = 2.6, 1.7 Hz, 1H), 8.32 (dd, *J* = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.09 (dd, *J* = 54.6, 4.6 Hz, 1H), 5.39 (ddd, *J* = 46.7, 16.7, 4.4 Hz, 1H)。化合物 3-P4, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 9.00 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.90 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.39 (dd, *J* = 2.6, 1.7 Hz, 1H), 8.32 (dd, *J* = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.09 (dd, *J* = 54.6, 4.6 Hz, 1H), 5.39 (ddd, *J* = 46.7, 16.7, 4.4 Hz, 1H)。

实施例 4: 化合物 4、化合物 4-P1、化合物 4-P2、化合物 4-P3 和化合物 4-P4 的合成



步骤 1: 化合物 4-2 的制备

将化合物 4-1 (2.50 g, 6.32 mmol), 3-甲氧基丙基胺(3.70 g, 41.1 mmol), 对甲苯磺酸(109 mg, 0.632 mmol)和硫酸镁(1.50 g, 12.6 mmol)置于甲苯(50 mL)中。反应液室温搅拌 16 小时。LCMS 显示反应完全。将反应混合物减压浓缩得化合物 4-2 粗品(7.70 g), 并直接用于下一步。LCMS *m/z* = 467.0 [M+1]⁺。

步骤 2: 化合物 4-3 的制备

将化合物 4-2 粗品(7.70 g)用乙腈(100 mL)溶解, 加入 1-氯甲基-4-氟-1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷二(四氟硼酸)盐(7.50 g, 21.4 mmol)和碳酸钠(2.27 g, 21.4 mmol)。反应液在室温下搅拌 1 小时。LCMS 显示反应完全。将反应液倒入 1N 盐酸溶液(100 mL), 并在室温下搅拌 10 分钟。乙酸乙酯(100 mLx3)萃取, 合并有机相用饱和食盐水(50 mLx3)洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 所得残余物经柱层析纯

化得化合物 **4-3** (1.50 g, 两步产率 57.4 %). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 8.55 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.90 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.84 – 7.78 (m, 1H), 7.47 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.54 (d, J = 49.9 Hz, 1H)。

步骤 3: 化合物 **4-4** 的制备

将化合物 **4-3** (1.00 g, 2.42 mmol) 溶于乙醇 (20 mL)。-78°C 条件下, 加入硼氢化钠 (184 mg, 4.84 mmol)。保持该温度继续反应 1 小时。TLC 显示反应完全。将反应液倒入饱和氯化铵溶液 (50 mL), 搅拌 10 分钟。乙酸乙酯 (50 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (50 mL $\times$ 3) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 所得残余物经柱层析纯化得化合物 **4-4** (670 mg, 产率 66.7 %). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.50 – 7.44 (m, 2H), 6.08 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.51 – 5.27 (m, 2H)。

步骤 4: 化合物 **4** 的制备

0°C 下, 向化合物 **4-4** (900 mg, 2.16 mmol) 溶于 2-甲基四氢呋喃 (20 mL) 的溶液中, 滴加二乙胺基三氟化硫 (720 mg, 4.32 mmol) 溶于 2-甲基四氢呋喃 (10 mL) 的溶液。维持该温度继续搅拌 1 小时。TLC 显示反应完成。将反应混合液倒入饱和碳酸氢钠溶液 (20 mL) 中, 用乙酸乙酯 (50 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (50 mL $\times$ 3) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 所得残余物经柱层析纯化得化合物 **4** (350 mg, 产率 38.8%)。

步骤 5: 化合物 **4-P1**、**4-P2**、**4-P3** 和 **4-P4** 的制备

化合物 **4** (350 mg, 0.839 mmol) 通过制备 SFC (柱子 DAICEL CHIRALPAK®IB (250*25mm, 10 μ m)); 流动相 [A: 二氧化碳, B: MeOH (含 0.1% 二乙胺)]; B%: 30%~30% 得化合物 **4-P1** (保留时间 2.217 分钟)、化合物 **4-P2** 和化合物 **4-P3** 的混合物, 和化合物 **4-P4** (保留时间 2.604 分钟)。保留时间用以下分析方法测定: 柱子: DAICEL CHIRALPAK®IB 100*3.0mm, 3 μ m, 流动相 [A: 二氧化碳, B: 甲醇 (含 0.1% 二乙胺)], 40%B, 流速: 1.5 mL/min, 柱温: 35°C。

化合物 **4-P2** 和化合物 **4-P3** 的混合物通过制备 SFC (柱子 DAICEL CHIRALCEL®OJ (250*25mm, 10 μ m)); 流动相 [A: 二氧化碳, B: 甲醇 (含 0.1% 二乙胺)]; B%: 30%~30% 得化合物 **4-P2** (保留时间 2.443 分钟) 和化合物 **4-P3** (保留时间 2.537 分钟)。保留时间用以下分析方法测定: 柱子: DAICEL CHIRALPAK®IB 100*3.0mm, 3 μ m, 流动相 [A: 二氧化碳, B: 甲醇 (含 0.1% 二乙胺)], 40%B, 流速: 1.5 mL/min, 柱温: 35°C。

化合物 **4-P1** (7.32 mg, 回收率 2.09%), ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ = 8.02 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.52 – 7.48 (m, 1H), 7.47 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.37 (dt, J = 9.5, 2.3 Hz, 1H), 6.36 (ddd, J = 54.5, 10.2, 5.1 Hz, 1H), 5.47 (ddd, J = 50.7, 17.9, 5.1 Hz, 1H)。化合物 **4-P2** (4.88 mg, 回收率 1.39%), ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ = 8.02 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.52 – 7.48 (m, 1H), 7.47 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.37 (dt, J = 9.5, 2.3 Hz, 1H), 6.36 (ddd, J = 54.5, 10.2, 5.1 Hz, 1H), 5.47 (ddd, J = 50.7, 17.9, 5.1 Hz, 1H)。化合物 **4-P3** (117 mg, 回收率 33.4%), ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ = 8.06 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.57 – 7.51 (m, 2H), 7.45 (dt, J = 9.3, 2.3 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.04 (dd, J = 49.4, 13.3 Hz, 1H), 5.63 (dd, J = 47.5, 5.8 Hz, 1H)。化合物 **4-P4** (119 mg, 回收率 34.0%), ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ = 8.06 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.57 – 7.51 (m, 2H), 7.45 (dt, J = 9.3, 2.3 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.04 (dd, J = 49.4, 13.3 Hz, 1H), 5.63 (dd, J = 47.5, 5.8 Hz, 1H)。

实验例 1: 荧光素酶实验

利用商业化慢病毒感染从 ATCC 购买的 786-O (ATCC®CRL-1932TM) 细胞来获得 786-O-HRE-Luc 细胞。筛选出合适的 786-O-HRE-Luc 单细胞克隆, 扩大培养并用于后续荧光素酶实验。对于荧光素酶实验, 将溶解有药物的 100 x DMSO 储备液用实验培养基 (含 2 % FBS 的 RPMI-1640; FBS: 10099141C,

Gibco; RPMI-1640; 12440053, Gibco) 配制成 10 x 化合物的系列稀释液, 取 20 μ L 10 x 化合物稀释液加到透明平底 96 孔板 (3599, Corning) 中。然后将 180 μ L 培养基中的约 100,000 个 786-O-HRE-Luc 细胞接种到上述 96 孔板中。每个孔中 DMSO (D2650, Sigma) 的最终浓度为 0.1 %。在培养箱中培养约 24 小时后, 遵照制造商推荐的方法, 采用 Dual-Luciferase® Reporter Assay System (E1960, Promega) 试剂确定荧光素酶活性。使用剂量-响应-抑制 (四参数) 等式通过 GraphPadPrism 软件计算 EC₅₀ 值。实验结果如表 1 所示。

表 1. 荧光素酶实验中的选定化合物的 EC₅₀ 值

化合物编号	荧光素酶 EC ₅₀ (nM)
化合物 2	46
化合物 3-P1	67.7
化合物 3-P2	3991
化合物 3-P3	12.2
化合物 3-P4	6411
化合物 4-P1	19.2
化合物 4-P2	48.5
化合物 4-P3	6.1
化合物 4-P4	511
US9796697B2 实施例 19	59.7

如表 1 实验结果可知, 本发明化合物具有优异的体外活性, 能够抑制 HIF 应答原件 (HRE) 依赖表达的荧光素酶水平。

实验例 2: VEGF ELISA 实验

将溶解有药物的 100 x DMSO 储备液用实验培养基 (含 2 % FBS 的 RPMI-1640; FBS: 10099141C, Gibco; RPMI-1640: 12440053, Gibco) 配制成 10 x 化合物的系列稀释液, 取 20 μ L 10 x 化合物稀释液加到透明平底 96 孔板 (3599, Corning) 中。然后将 180 μ L 培养基中的约 40,000 个 786-O 细胞 (ATCC®CRL-1932TM) 接种到上述 96 孔板中。每个孔中 DMSO (D2650, Sigma) 的最终浓度为 0.1 %。在培养箱中培养约 48 小时后, 从每个孔中吸取 100 μ L 上层培养基置于新的 96 孔板 (3799, Corning) 中。使用 ELISA 试剂盒 (DY293B, R&D Systems), 根据酶标仪检测各孔在 450nm 的 OD 值确定 VEGF 浓度。使用剂量-响应-抑制 (四参数) 等式通过 GraphPadPrism 软件计算 EC₅₀ 值。实验结果如表 2 所示。

表 2. VEGF ELISA 实验中的选定化合物的 EC₅₀ 值

化合物编号	VEGF ELISA EC ₅₀ (nM)
化合物 1	115
化合物 3-P1	180.4
化合物 3-P2	2765
化合物 3-P3	30.9
化合物 3-P4	4922
化合物 4-P1	40.5
化合物 4-P2	54.4
化合物 4-P3	15.2

化合物 4-P4	736.6
US9796697B2 实施例 19	165.9

如表 2 实验结果可知，本发明化合物具有明显地抑制 VEGF 表达的活性。

实验例 3：药代动力学测试

1.实验目的

以 SD 大鼠为受试动物，灌胃给予化合物 3-P3 与对比比例 PT2385，采用 LC-MS/MS 法测定不同时刻血浆中的药物浓度，研究本发明化合物和对比比例化合物在大鼠体内的药代动力学特征。

2 实验方案

2.1 实验药品与动物

实验药品：化合物 3-P3 与对比比例 PT2385；

动物：SD 大鼠，雄性，200~220 g，购买于上海杰思捷实验动物有限公司。

2.2 药物配制

称取适量化合物 3-P3，加入适量 10%乙醇+30%聚乙二醇 400+60%(0.5%羧甲基纤维素钠+0.5%Tween 80)，涡旋振荡、超声制备 1 mg/mL 悬浮液。称取适量化合物 3-P3，加入适量 10%乙醇+30%聚乙二醇 400+60%(0.5%羧甲基纤维素钠+0.5%Tween 80)，涡旋振荡、超声制备 0.5 mg/mL 悬浮液。

2.3 给药

每个待测化合物灌胃组（每组 3 只）的 SD 大鼠禁食过夜后灌胃给药（PO，给药剂量 10 mg/kg 或 5 mg/kg，给药体积 10 mL/kg），给药 4 小时后进食。

3 操作

于给药前和给药后 0.083 小时、0.25 小时、0.5 小时、1 小时、2 小时、4 小时、6 小时、8 小时和 24 小时经颈静脉采约 0.2 mL 血液，肝素钠抗凝。血液样本采集后置于冰上，离心分离血浆（离心条件：1500 g，10 分钟）。收集的血浆分析前存放于-40~-20℃。

用 LC-MS/MS 测定灌胃给药后大鼠血浆中待测化合物含量。

4 药代动力学参数结果

本发明的化合物 3-P3 与对比比例 PT2385 的药代动力学参数如表 3 所示。

表 3 药代动力学结果

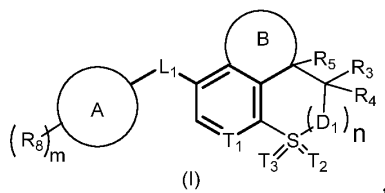
化合物编号	药代实验		
	给药方式 给药剂量	血药浓度 Cmax (ng/mL)	曲线面积 AUC _{0-∞} (ng*h/mL)
化合物 3-P3	PO (10 mg/kg)	4646	24806
对比比例 PT2385	PO (5 mg/kg)	193	843

结论：化合物 3-P3 与对比比例 PT2385 相比，血药浓度和曲线下面积均有明显改善。

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

权利要求

1.式(I)所示化合物、其光学异构体或其药学上可接受的盐,



其中, 环 A 选自 C₄₋₆ 环烷基、4-6 元杂环烷基、苯基和 5-6 元杂芳基;

环 B 选自 C₅₋₆ 环烷基、5-6 元杂环基和 5-6 元环烯基, 所述 C₅₋₆ 环烷基、5-6 元杂环基或 5-6 元环烯基任选被 1、2、3 或 4 个 R 取代;

L₁ 选自单键、-O-、-S-和-N(R_L)-;

T₁ 选自-C(R_T)-和-N-;

T₂ 选自 O、=NR₉ 和空;

T₃ 选自=NR₁₀ 和 O;

D₁ 独立地选自-C(R_{D1})₂-和-N(R_{D1})-;

R₃、R₄ 分别独立地选自 H、F、Cl、Br 和 I;

R₅ 选自 H、OH、F 和 NH₂;

R₈ 独立地选自 H、F、Cl、Br、I、CN、C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 烷氧基, 所述 C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 烷氧基任选被 1、2 或 3 个 R_{8a} 取代;

R₉ 选自 H、CN、OH、C₁₋₆ 烷基和 C₃₋₆ 环烷基, 所述 C₁₋₆ 烷基和 C₃₋₆ 环烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

R₁₀ 选自 H、CN、OH、C₁₋₆ 烷基和 C₃₋₆ 环烷基, 所述 C₁₋₆ 烷基和 C₃₋₆ 环烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

R、R_T、R_{D1}、R_L、R_{8a} 分别独立地选自 H、卤素、OH、NH₂、CN、 $\text{C}(\text{R})=\text{N}-\text{OH}$ 、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基和 C₂₋₆ 烯基, 所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基或 C₂₋₆ 烯基任选被 1、2 或 3 个 R' 取代;

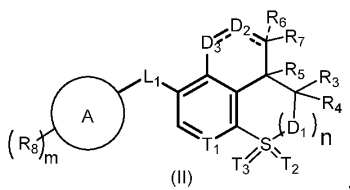
R' 独立地选自 H、卤素、OH、NH₂、CN 和 C₁₋₆ 烷基;

m 独立地为 0、1、2、3 或 4;

n 独立地为 0、1、2 或 3;

所述 4-6 元杂环烷基、5-6 元杂环基或 5-6 元杂芳基包含 1、2 或 3 个独立选自-O-、-NH-、-S-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-S(=O)-、-S(=O)₂-和 N 的杂原子或杂原子团。

2.式(II)所示化合物、其光学异构体或其药学上可接受的盐,



其中, 环 A 选自 C₄₋₆ 环烷基、4-6 元杂环烷基、苯基和 5-6 元杂芳基;

L₁ 选自单键、-O-、-S-和-N(R_L)-;

T₁ 选自-C(R_T)-和-N-;

T₂ 选自 O、=NR₉ 和空;

T₃ 选自=NR₁₀ 和 O;

D₁ 独立地选自-C(R_{D1})₂-和-N(R_{D1})-;

当 $D_3 \begin{array}{c} \diagup \\ D_2 \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{c} R_6 \\ R_7 \end{array}$ 为 $D_3 \begin{array}{c} \diagup \\ D_2 \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{c} R_6 \\ R_7 \end{array}$ 时, D_2 和 D_3 分别独立地选自单键、-O-、-N(R)-、-C(R)₂-、-C(=R)-、-C(=O)-和-C(=NR)-, R_6 、 R_7 分别独立地选自 H、F、Cl、Br 和 I;

当 $D_3 \begin{array}{c} \diagup \\ D_2 \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{c} R_6 \\ R_7 \end{array}$ 为 $D_3 \begin{array}{c} \diagup \\ D_2 \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{c} R_6 \\ R_7 \end{array}$ 时, D_2 和 D_3 分别独立地-C(R)-和 N, R_6 、 R_7 分别独立地选自 H、F、Cl、Br 和 I;

当 $D_3 \begin{array}{c} \diagup \\ D_2 \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{c} R_6 \\ R_7 \end{array}$ 为 $D_3 \begin{array}{c} \diagup \\ D_2 \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{c} R_6 \\ R_7 \end{array}$ 时, D_2 独立地-C(R)-和 N, D_3 独立地选自单键、-O-、-N(R)-、-C(R)₂-、-C(=R)-、-C(=O)-和-C(=NR)-, R_7 独立地选自 H、F、Cl、Br 和 I;

R_3 、 R_4 分别独立地选自 H、F、Cl、Br 和 I;

R_5 选自 H、OH、F 和 NH₂;

R_8 独立地选自 H、F、Cl、Br、I、CN、C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 烷氧基, 所述 C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 烷氧基任选被 1、2 或 3 个 R_{8a} 取代;

R_9 选自 H、CN、OH、C₁₋₆ 烷基和 C₃₋₆ 环烷基, 所述 C₁₋₆ 烷基和 C₃₋₆ 环烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

R_{10} 选自 H、CN、OH、C₁₋₆ 烷基和 C₃₋₆ 环烷基, 所述 C₁₋₆ 烷基和 C₃₋₆ 环烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

R、 R_T 、 R_{D1} 、 R_L 、 R_{8a} 分别独立地选自 H、卤素、OH、NH₂、CN、 $\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{c} \text{N-OH} \end{array}$ 、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基和 C₂₋₆ 烯基, 所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基或 C₂₋₆ 烯基任选被 1、2 或 3 个 R' 取代;

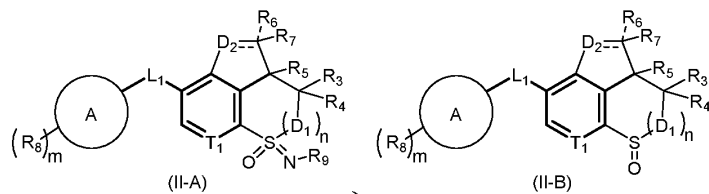
R' 独立地选自 H、卤素、OH、NH₂、CN 和 C₁₋₆ 烷基;

m 独立地为 0、1、2、3 或 4;

n 独立地为 0、1、2 或 3;

所述 4-6 元杂环烷基或 5-6 元杂芳基包含 1、2 或 3 个独立选自-O-、-NH-、-S-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-S(=O)-、-S(=O)₂-和 N 的杂原子或杂原子团。

3. 根据权利要求 1 所述化合物、其光学异构体或其药学上可接受的盐, 其中, 其结构如式 (II-A) 或式 (II-B) 所示,



其中, 环 A 选自 C₄₋₆ 环烷基、4-6 元杂环烷基、苯基和 5-6 元杂芳基;

L₁ 选自单键、-O-、-S-和-N(R_L)-;

T₁ 选自-C(R_T)-和-N-;

D₁ 独立地选自-C(R_{D1})₂-和-N(R_{D1})-;

当 $D_2 \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{c} R_6 \\ R_7 \end{array}$ 为 $D_2 \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{c} R_6 \\ R_7 \end{array}$ 时, D_2 选自-O-、-N(R)-、-C(R)₂-、-C(=R)-、-C(=O)-和-C(=NR)-, R_6 、 R_7 分别独立地选自 H、F、Cl、Br 和 I;

当 $D_2 \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{c} R_6 \\ R_7 \end{array}$ 为 $D_2 \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{c} R_6 \\ R_7 \end{array}$ 时, D_2 选自-C(R)-和 N, R_7 选自 H、F、Cl、Br 和 I;

R_3 、 R_4 分别独立地选自 H、F、Cl、Br 和 I;

R₅选自H、OH、F和NH₂;

R₈独立地选自H、F、Cl、Br、I、CN、C₁₋₆烷基和C₁₋₆烷氧基,所述C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基任选被1、2或3个R_{8a}取代;

R₉选自H、CN、OH、C₁₋₆烷基和C₃₋₆环烷基,所述C₁₋₆烷基和C₃₋₆环烷基任选被1、2或3个R取代;

R、R_T、R_{D1}、R_L、R_{8a}分别独立地选自H、卤素、OH、NH₂、CN、 $\text{N}=\text{OH}$ 、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基和C₂₋₆烯基,所述C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基或C₂₋₆烯基任选被1、2或3个R'取代;

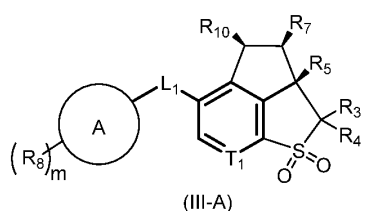
R'独立地选自H、卤素、OH、NH₂、CN和C₁₋₆烷基;

m独立地为0、1、2、3或4;

n独立地为0、1、2或3;

所述4-6元杂环烷基或5-6元杂芳基包含1、2或3个独立选自-O-、-NH-、-S-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-S(=O)-、-S(=O)₂-和N的杂原子或杂原子团。

4.根据权利要求1所述化合物、其光学异构体或其药学上可接受的盐,其中,其结构如式(III-A)所示,



其中,环A选自C₄₋₆环烷基、4-6元杂环烷基、苯基和5-6元杂芳基;

L₁选自单键、-O-、-S-和-N(R_L)-;

T₁选自-C(R_T)-和-N-;

R₇、R₁₀分别独立地选自H、F、Cl、Br和I;

R₃、R₄分别独立地选自H、F、Cl、Br和I;

R₅选自H、OH、F和NH₂;

R₈独立地选自H、F、Cl、Br、I、CN、C₁₋₆烷基和C₁₋₆烷氧基,所述C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基任选被1、2或3个R_{8a}取代;

R_T、R_L、R_{8a}分别独立地选自H、卤素、OH、NH₂、CN、 $\text{N}=\text{OH}$ 、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基和C₂₋₆烯基,所述C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基或C₂₋₆烯基任选被1、2或3个R'取代;

R'独立地选自H、卤素、OH、NH₂、CN和C₁₋₆烷基;

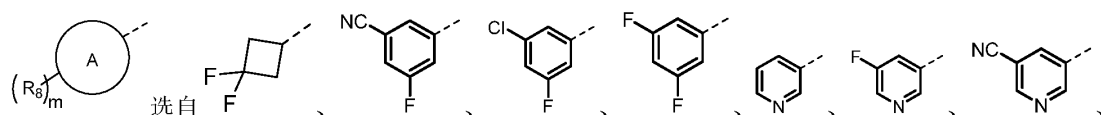
m独立地为0、1、2、3或4;

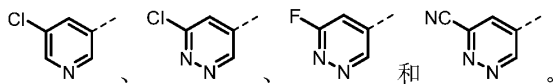
所述4-6元杂环烷基或5-6元杂芳基包含1、2或3个独立选自-O-、-NH-、-S-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-S(=O)-、-S(=O)₂-和N的杂原子或杂原子团。

5.根据权利要求1-4任意一项所述化合物、其光学异构体或其药学上可接受的盐,其中,R₈选自H、F、Cl、Br、I和CN;

任选地,环A选自苯基、吡啶基、哒嗪基、环丁基、环戊基和环己基。

6.根据权利要求1-4任意一项所述化合物、其光学异构体或其药学上可接受的盐,其中,结构单元

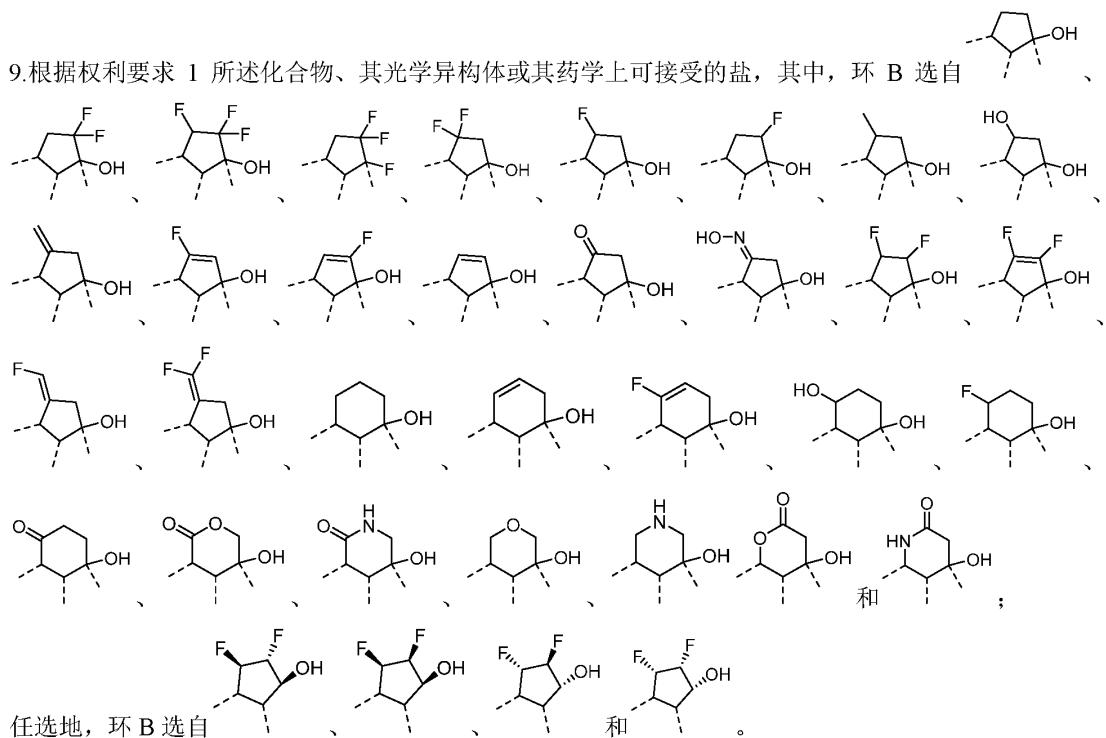




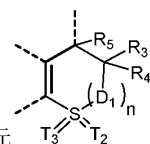
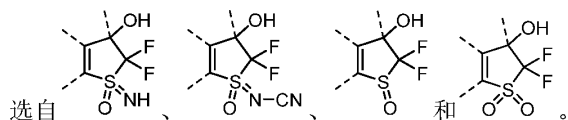
7. 根据权利要求 1、2 或 3 任意一项所述化合物、其光学异构体或其药学上可接受的盐, 其中, R 、 R_T 、

R_{D1} 、 R_L 、 R_{8a} 独立地选自 H 、 CH_3 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CN 、 OH 、 $=$ 、 $=N-OH$ 、 F 、 F 和 F 。

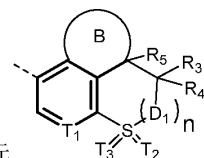
8. 根据权利要求 1 所述化合物、其光学异构体或其药学上可接受的盐, 其中, 环 B 选自环戊烷基、环戊烯基、环己烷基、环己烯基、环己酮基、四氢-2H-吡喃-2-酮基、哌啶-2-酮基、四氢-2H-吡喃基和哌啶基, 所述环戊烷基、环戊烯基、环己烷基、环己烯基、环己酮基、四氢-2H-吡喃-2-酮基、哌啶-2-酮基、四氢-2H-吡喃基或哌啶基任选被 1、2、3 或 4 个 R 取代。

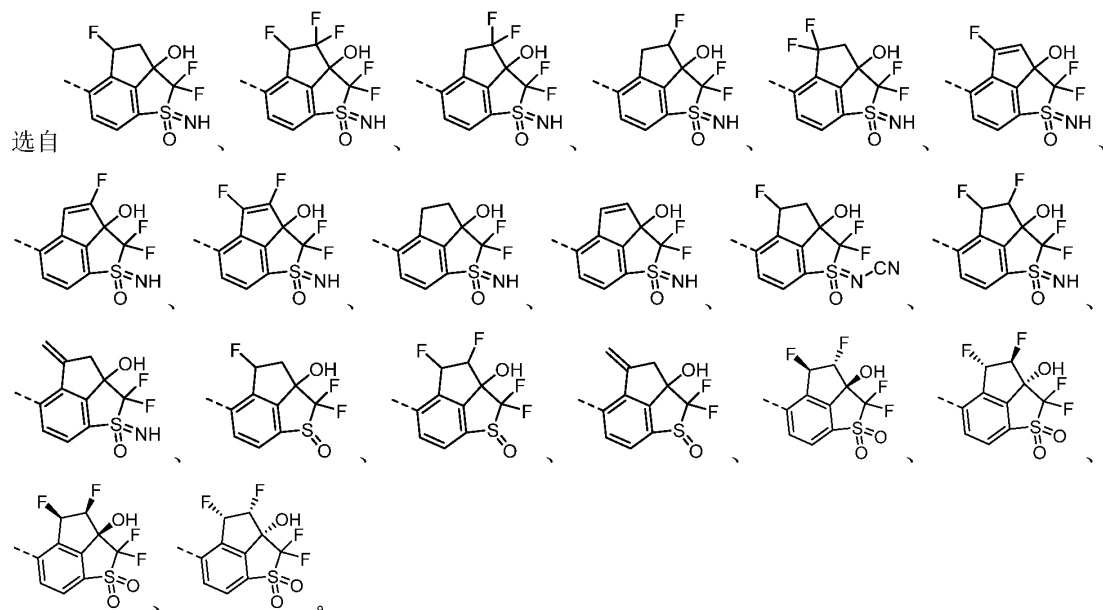


10. 根据权利要求 1 或 2 所述化合物、其光学异构体或其药学上可接受的盐, 其中, 结构单元

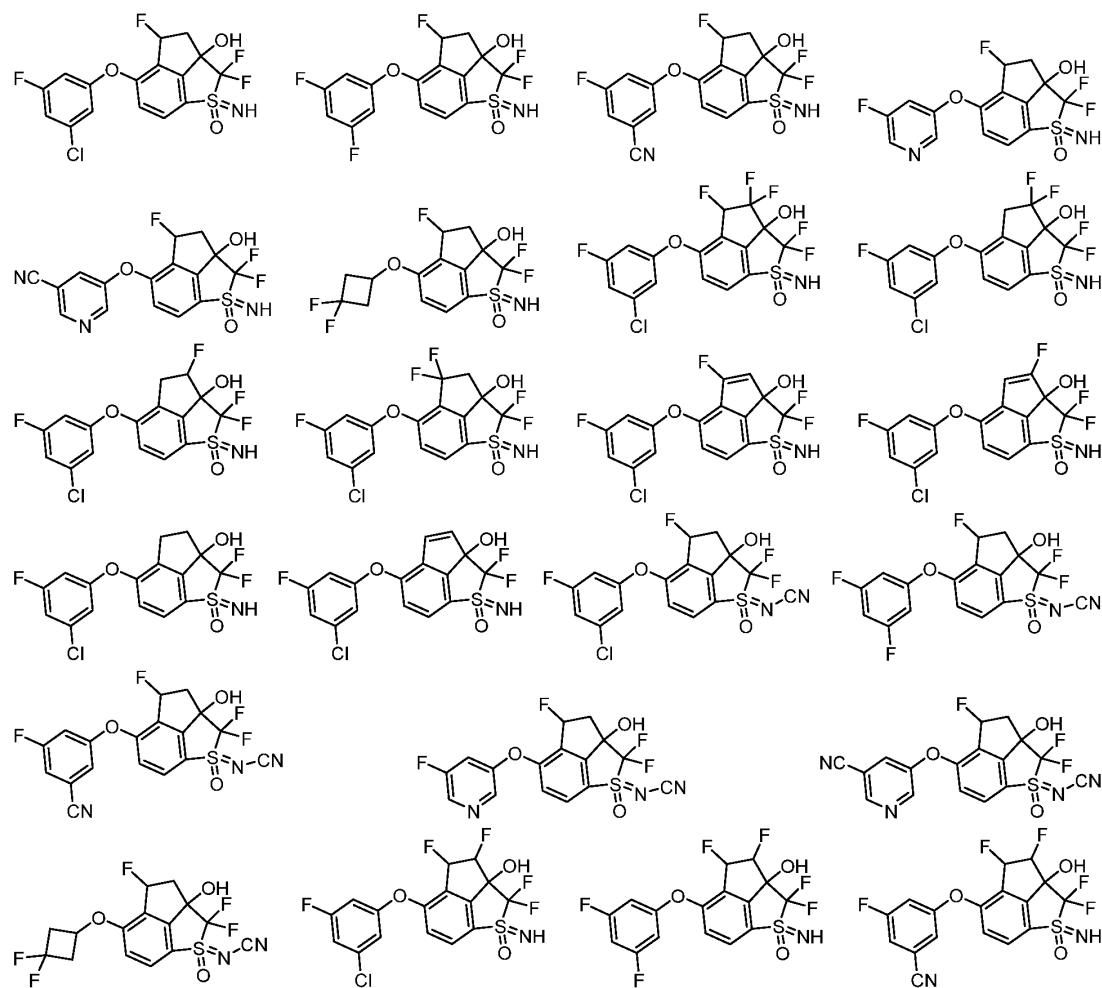


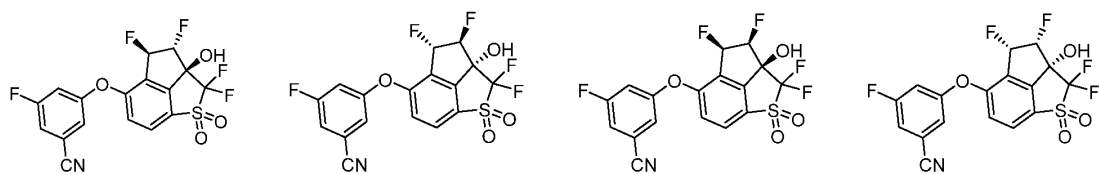
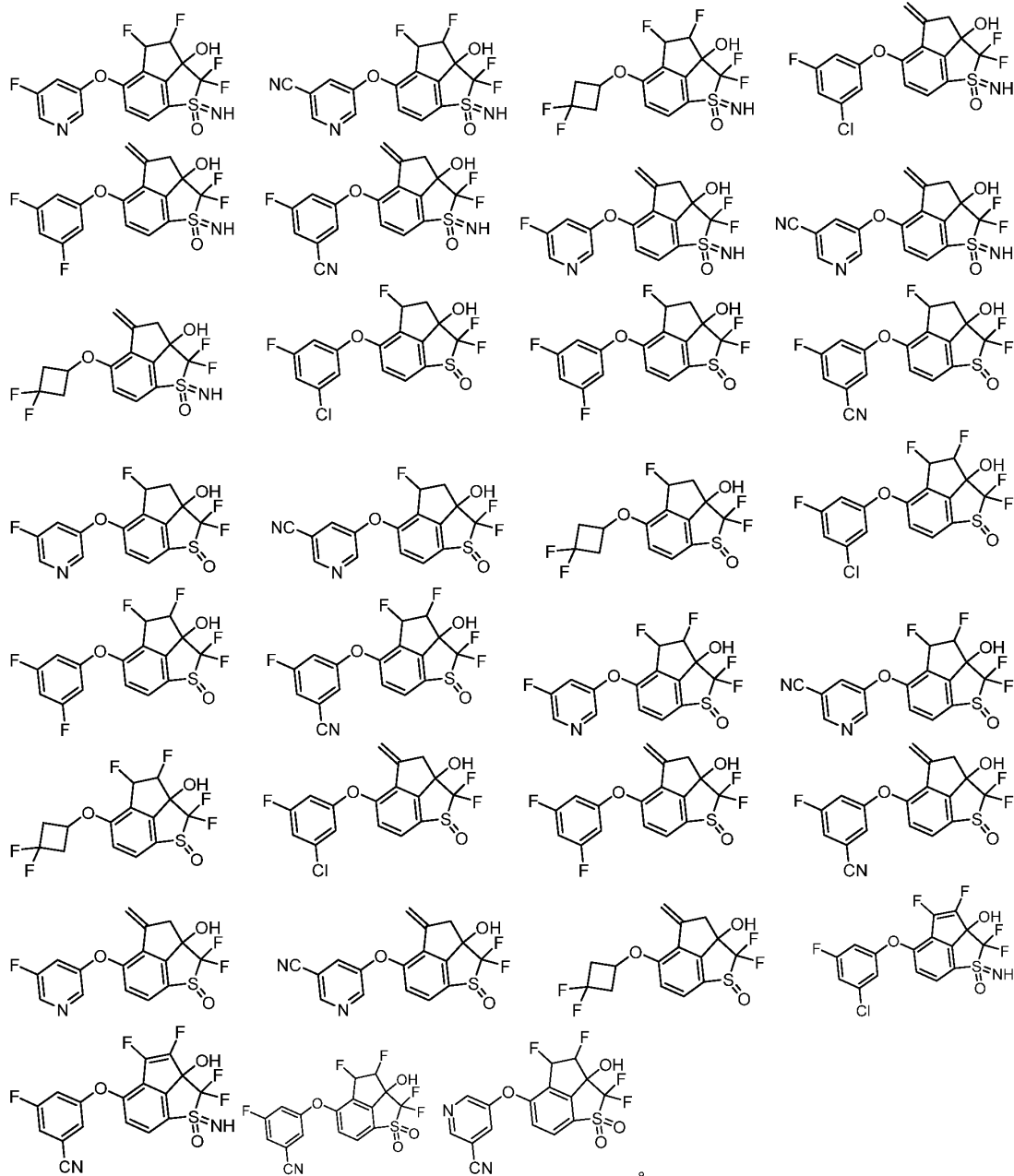
11. 根据权利要求 1 所述化合物、其光学异构体或其药学上可接受的盐, 其中, 结构单元

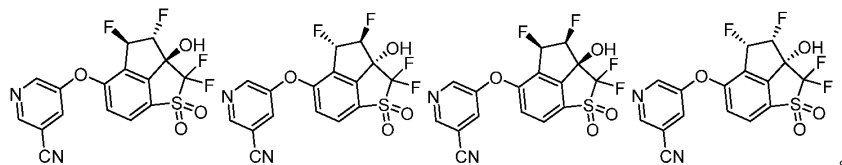




12. 下式化合物、其光学异构体或其药学上可接受的盐，其选自：







14. 根据权利要求 1~13 任意一项所述化合物或其可药用盐在制备用于预防或治疗 HIF2 α 介导的疾病的药物的用途。

15. 根据权利要求 14 所述的用途，其中，所述 HIF2 α 介导的疾病包括选自肾癌、脑胶质瘤、Von Hippel-Lindau 综合征、肺癌、结直肠癌、卵巢癌、乳腺癌、宫颈癌、胃癌、肝癌、甲状腺癌、多发性骨髓瘤、胰腺导管癌、肺鳞状细胞癌、结肠癌、血管瘤、肺动脉高压和炎症性肠病。