

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2019 年 12 月 5 日 (05.12.2019)



(10) 国际公布号
WO 2019/228252 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 401/14 (2006.01) *A61K 31/497* (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01) *A61P 37/00* (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2019/088221

(22) 国际申请日: 2019 年 5 月 24 日 (24.05.2019)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

201810559228.2 2018年6月1日 (01.06.2018) CN

(71) 申请人: 杭州阿诺生物医药科技有限公司(ADLAI NORTYE BIOPHARMA CO., LTD.) [CN/CN]; 中国浙江省杭州市经济技术开发区六号大街452号2号楼21楼, Zhejiang 310018 (CN)。

(72) 发明人: 刘世峰(LIU, Shifeng); 中国浙江省杭州市经济技术开发区六号大街452号2号楼21楼, Zhejiang 310018 (CN)。俞智勇(YU, Zhiyong); 中国浙江省杭州市经济技术开发区六号大街452号2号楼21楼, Zhejiang 310018 (CN)。庞伟(PANG, Wei); 中国浙江省杭州市经济技术开发区六号大街452号2号楼21楼, Zhejiang 310018 (CN)。王骥(WANG, Ji); 中国浙江省杭州市经济技术开发区六号大街452号2号楼21楼, Zhejiang 310018 (CN)。陈鹏(CHEN, Peng); 中国浙江省杭州市经济技术开发区六号大街452号2号楼21楼, Zhejiang 310018 (CN)。

(74) 代理人: 北京集佳知识产权代理有限公司 (UNITALEN ATTORNEYS AT LAW); 中国北京

市朝阳区建国门外大街22号赛特广场7层, Beijing 100004 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

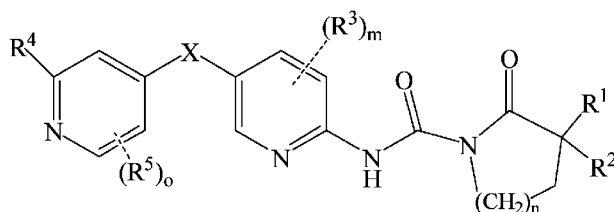
(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) Title: HIGHLY ACTIVE CSF1R INHIBITOR COMPOUND

(54) 发明名称: 一种高活性CSF1R抑制剂化合物



(I)

(57) Abstract: The present invention relates to a CSF1R inhibitor, and in particular to a highly active CSF1R inhibitor compound having the structure of Formula (I). Said compound of the present invention has high inhibitory activity against CSF1R.

(57) 摘要: 本发明涉及CSF1R抑制剂, 具体涉及一种高活性的CSF1R抑制剂化合物, 所述化合物具有式(I)结构, 本发明的化合物对CSF1R具有高的抑制活性。

WO 2019/228252 A1

一种高活性 CSF1R 抑制剂化合物

本申请要求于 2018 年 06 月 01 日提交中国专利局、申请号为 201810559228.2、发明名称为“一种高活性 CSF1R 抑制剂化合物”的中国专利申请的优先权，其全部内容通过引用结合在本申请中。

5

技术领域

本发明涉及杂环化合物，具体地涉及一种高活性的 CSF1R 抑制剂及其用途。

背景技术

10 CSF1R (colony stimulating factor 1 receptor) 是巨噬细胞分化和募集过程中重要的细胞因子，由肿瘤细胞分泌。研究表明 CSF1R 抑制剂 (抗体或小分子) 可以降低肿瘤组织 TAM (tumor-associated macrophages) 浸润，有效抑制肿瘤的进展和转移，是肿瘤免疫治疗中一个新的热点。

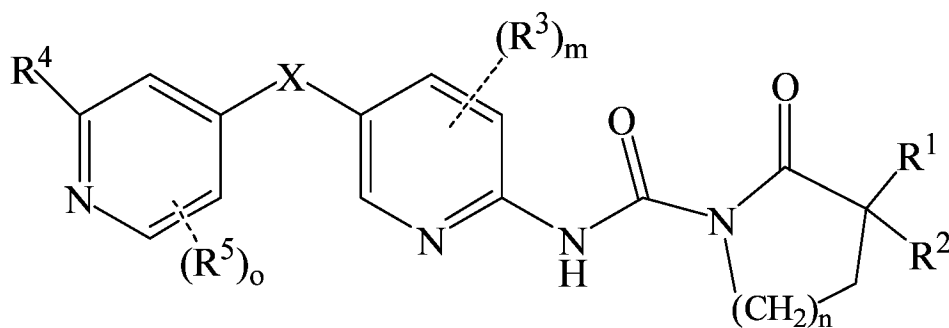
15 由于其在破骨细胞生物学中的作用，CSF1R 被认为是骨质疏松症和性关节炎的重要治疗靶标。例如，提高的 M-CSF 信号导致了升高的破骨细胞活性，这导致了伴随关节炎和其它炎性骨质侵蚀的骨丢失(参见 Scott 等人 Rheumatology 2000, 39:122-132, Ritchlin 等人 J. Clin. Invest. 2003, 111:821-831)。因此，CSF1R 的抑制代表了对关节炎和其它炎性骨质侵蚀的具有前景的治疗方案，已知 CSF1R 抑制剂
20 如 Ki-20227 和 GW2580 在关节炎动物模型中的效力数据进一步支持

了这一点(参见 Conwat 等人 JPET 2008, 326:41-50 和 Ohno 等人 Eur. J. Immunol. 2008, 38:283-291)。导致骨质疏松症的破骨细胞发育的调节异常以及骨质侵蚀和骨生成之间平衡的破坏也可能通过对 CSF1R 的调节进行治疗。

- 5 诺华科学家在自然杂志上报道,临床前期研究表明在小鼠胶质瘤模型中,抑制CSF1R (BLZ945)可导致肿瘤体积迅速减小,生存期明显延长,这种抑制CSF1R的作用并未杀死肿瘤相关巨噬细胞,而是将它们重新转化到抗肿瘤的状态中,在宫颈癌和乳腺癌模型中也见到了类似的结果。CSF1R的小分子抑制剂亦可有效增强机体对化疗的敏
- 10 感性。Five Prime (与BMS合作开发CSF1R抑制剂)在胰腺癌小鼠模型研究发现,利用CSF1R抑制剂可以与免疫检查点抑制剂联合用药有协同增效作用,明显抑制小鼠胰腺肿瘤的生长。

- 目前进入临床的CSF1R抗体药物有BMS/FPRX的FPA008,罗氏的 emactuzumab,礼来的LY3022855,安进的AMG820等,进入临床的
- 15 CSF1R小分子药物有BLZ945, Plexxikon的PLX3397, Deciphera的 DC-3014等。CSF1R抑制剂与免疫检查点抑制剂的联合用药项目还处于临床早期,国内还没有化合物进入临床申报。对于抑制CSF1R的小分子,特别是可用于治疗CSF1R-介导的疾病的化合物的鉴别存在着持续的需求。

本发明提供了一种具有式(I)的化合物或其药学可接受的盐、溶剂化物、水合物、立体异构体、立体异构体混合物或立体异构体外消旋混合物。在某些实施方式中，该化合物具有作为 CSF1R 抑制剂的活性。需要指出的是，本公开内容在一般性地提及式 I 化合物时，不必然同时列出以下的一些或全部：其药学可接受的盐、溶剂化物、水合物、立体异构体、立体异构体混合物或立体异构体外消旋混合物。在此情况下，所述式 I 化合物也涵盖其药学可接受的盐、溶剂化物、水合物、立体异构体、立体异构体混合物和立体异构体外消旋混合物。



式I

其中，X 表示 $\text{CR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{a}'}$ 、 $\text{—}\overset{\text{NR}^{\text{a}}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}\text{—}$ 、 NR^{a} 、 —C(O)— 、O、S、 S(O) 或 S(O)_2 ； R^1 和 R^2 以及与之相连的碳原子共同环合成为饱和或不饱和的3-12元环烷基或杂环烷基，例如所述3-12元环烷基或杂环烷基可以是3、4、5、6、7、8、9、10、11或12元环，所述的杂环烷基中至少含有一个选自O、N和S原子的杂原子，例如1、2、3或4个杂原子，所述环烷基或者杂环烷基可以任意地被0、1、2、3或4个各自独立地选自下述 R^6 的取代基所取代：卤素、羟基、 $\text{C}_1\text{—C}_8$ 烷基、 $\text{C}_3\text{—C}_8$ 环烷基、 $\text{C}_3\text{—C}_8$ 杂环烷基、 $\text{C}_2\text{—C}_8$ 烯基、 $\text{C}_2\text{—C}_8$ 炔基、 $\text{C}_1\text{—C}_8$ 卤代烷基、

C₁-C₈ 烷氧基、C₁-C₈ 卤代烷氧基、C₃-C₈ 环烷氧基、C₃-C₈ 杂环烷氧基、
 -S-(C₁-C₈)烷基、-S-C₃-C₈ 环烷基、-S-C₃-C₈ 杂环烷基、氰基、硝基、
 -(C₀-C₈)烷基-NR^aR^{a'}、-C=NR^a、-O-Cy₁、-O-(C₀-C₈)烷基-Cy₁、-(C₂-C₈)
 链烯基-Cy₁、-(C₂-C₈)链炔基-Cy₁、-C(O)OR^a、-C(O)R^a、-O-C(O)R^a、
 5 -C(O)-NR^aR^{a'}、-NR^a-C(O)-R^a、-NR^a-C(O)-OR^a、-(C₁-C₈) 烷 基
 -NR^a-C(O)R^a、-SO₂-NR^aR^{a'}和-SO₂R^a;

R³ 和 R⁵ 分别独立地表示氢、卤素、C₁-C₈ 烷基、C₁-C₈ 烷氧基、
 C₃-C₈ 环烷基、C₃-C₈ 杂环烷基、卤代 C₁-C₈ 烷基、羟基、氨基、硝基、
 氰基、-C(O)OR^a、-O-C(O)R^a、-C(O)-NR^aR^{a'}、-NR^a-C(O)-R^a、
 10 -NR^a-C(O)-OR^a、-(C₁-C₈)烷基-NR^a-C(O)R^a、-SO₂-NR^aR^{a'}或-SO₂R^a;

R⁴ 表示 Cy₂、-NHC(O)R^a、-NHC(O)NR^aR^{a'}、-C(O)R^a、-C(O)NR^aR^{a'}、
 -S(O)₂R^a、-S(O)₂NR^aR^{a'}、-NHS(O)₂R^a 或-NHS(O)₂NR^aR^{a'};

其中，Cy₁ 和 Cy₂ 分别独立地表示被 0、1、2、3 或 4 个取代基独
 立取代的 5-12 元环，优选为 5-12 元芳基或 5-12 元杂芳基；更优选为
 15 5-6 元芳基或 5-6 元杂芳基，其中所述的取代基为卤素、C₁-C₈ 烷基、
 C₁-C₈ 烷氧基、C₃-C₉ 环烷基、C₃-C₉ 杂环烷基、卤代 C₁-C₈ 烷基、羟基、
 硝基、氰基、-C(O)OR^a、-O-C(O)R^a、-C(O)-NR^aR^{a'}、-NR^a-C(O)-R^a、
 -NR^a-C(O)-OR^a、-(C₁-C₈)烷基-NR^a-C(O)R^a、-SO₂-NR^aR^{a'}和-SO₂R^a;

其中，所述的 R^a、R^{a'}独立地表示氢、C₁-C₈ 烷基、C₃-C₉ 环烷基、
 20 羟基、卤素、氨基、C₁-C₈ 卤代烷基、C₁-C₈ 烷基氨基、二 C₁-C₈ 烷基
 氨基，或者 R^a、R^{a'}以及与之相连的原子环合成为 3-9 元环烷基或者
 杂环烷基，优选为氢、C₁-C₈ 烷基或 C₃-C₈ 环烷基;

n 为 1、2 或 3，优选为 1；m 和 o 分别独立地表示 0、1、2 或 3，

对于上述所定义的烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基，其可以进一步的被选自下述的取代基所取代：C₁-C₈ 烷基、C₂-C₈ 烯基、C₂-C₈ 炔基、C₃-C₈ 环烷基、5-12 元芳基、5-12 元杂芳基、C₁-C₈ 卤代
5 烷基、C₁-C₈ 烷氧基、C₁-C₈ 烷基硫基、卤素、羟基、氰基、磺酸基和硝基；

对于上述所定义的取代基中，在不同的取代基中 R^a 具有各自地独立的定义；在不同的取代基中 R^{a'} 具有各自地独立的定义。

本公开内容中，当提到一些取代基团时使用 C_{x1}-C_{x2} 的表述，这
10 表示所述取代基团中的碳原子数可以是 x1 至 x2 个。例如，C₀-C₈ 表示所述基团含有 0、1、2、3、4、5、6、7 或 8 个碳原子，C₁-C₈ 表示所述基团含有 1、2、3、4、5、6、7 或 8 个碳原子，C₂-C₈ 表示所述基团含有 2、3、4、5、6、7 或 8 个碳原子，C₃-C₈ 表示所述基团含有 3、4、5、6、7 或 8 个碳原子，C₄-C₈ 表示所述基团含有 4、5、6、7
15 或 8 个碳原子，C₁-C₆ 表示所述基团含有 1、2、3、4、5 或 6 个碳原子。

本公开内容中，当提到环状基团时使用“x1-x2 元环”的表述，这表示该基团的环原子数可以是 x1 至 x2 个。例如，所述 3-12 元环烷基或杂环烷基可以是 3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12 元环，
20 其环原子数可以是 3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12 个；3-6 元环表示该环状基团可以是 3、4、5 或 6 元环，其环原子数可以是 3、4、5 或 6 个；3-9 元环表示该环状基团可以是 3、4、5、6、7、8 或 9 元

环，其环原子数可以是 3、4、5、6、7、8 或 9 个；5-12 元环表示该环状基团可以是 5、6、7、8、9、10、11 或 12 元环，其环原子数可以是 5、6、7、8、9、10、11 或 12 个。所述环原子可以是碳原子或杂原子，例如选自 N、O 和 S 的杂原子。当所述环是杂环时，所述杂

5 环可以含有 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10 或更多个环杂原子，例如选自 N、O 和 S 的杂原子。

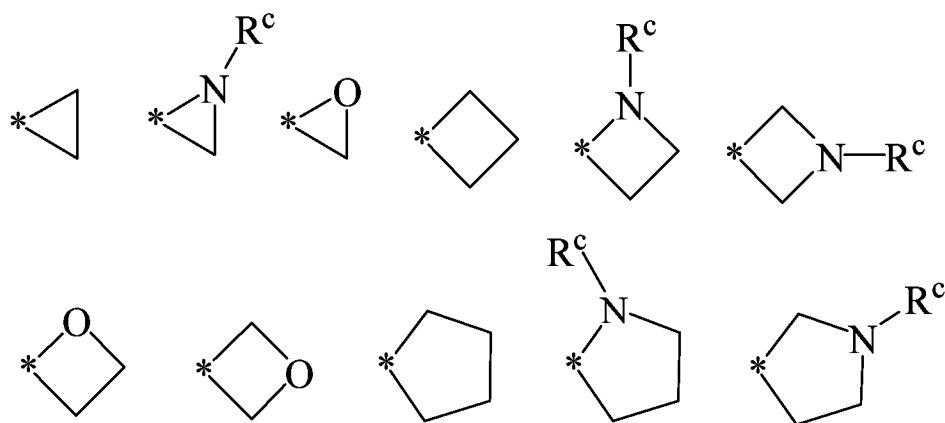
本公开内容中，一个或多个卤素可以各自独立地选自氟、氯、溴和碘。

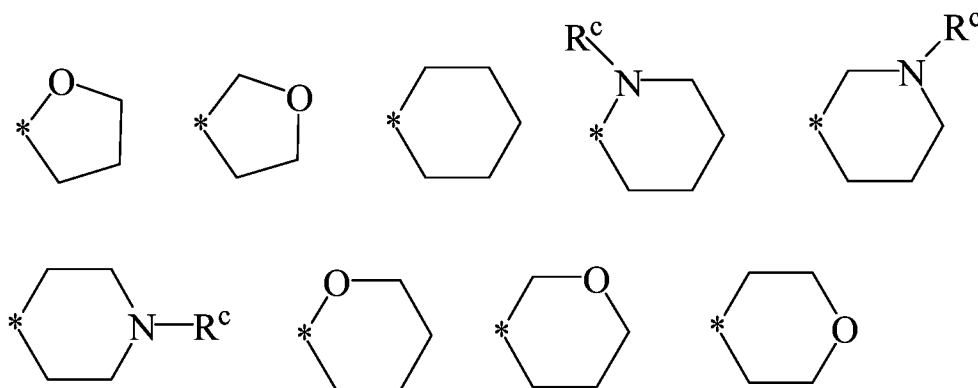
在本发明的一个优选实施方案中， R^1 和 R^2 以及与之相连的碳原子共同环合成为饱和或不饱和的 3-6 元环烷基或杂环烷基，所述的杂

10 环烷基中至少含有一个选自 O、N 和 S 原子的杂原子，该环烷基或杂环烷基可以任意地被 0、1、2、3 或 4 个各自独立地选自下述 R^6 的取代基所取代，其中 R^6 如上述所定义。

在本发明的一个优选实施方案中， R^1 和 R^2 以及与之相连的碳原子共同形成的环选自如下结构：

15





其中, R^c 选自氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_8 环烷基、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)-NR^aR^{a'}$ 、 $-SO_2-NR^aR^{a'}$ 和 $-SO_2R^a$; * 表示 R^1 和 R^2 以及与之相连的碳原子的结合位点, 并且上述基团可以任选地被 0、1、2、3、4 个各自独立地选自下述 R^6 的取代基所取代, 其中 R^a 、 $R^{a'}$ 以及 R^6 具有如上述所定义。

在本发明的一个优选实施方案中, X 选自 $CR^aR^{a'}$ 、 NR^a 、 O 和 S , 优选为 O ; 其中, R^a 、 $R^{a'}$ 选自氢、 C_1 - C_8 烷基、 C_3 - C_8 环烷基、羟基、卤素、 C_1 - C_8 卤代烷基、 C_1 - C_8 烷基氨基、二 C_1 - C_8 烷基氨基, 或者 R^a 、 $R^{a'}$ 以及与之相连的原子环合成为 3-9 元环烷基或者杂环烷基, 优选为氢、卤素或 C_1 - C_8 烷基。

在本发明的一个优选实施方案中, R^4 优选为 Cy_2 、 $-NHC(O)R^a$ 、 $-C(O)NR^aR^{a'}$ 或 $-NHC(O)NR^aR^{a'}$, 其中 Cy_2 、 R^a 、 $R^{a'}$ 如上述所定义。

在本发明的一个优选实施方案中, Cy_2 选自苯基、吡啶基、吡嗪基、环丙基、环戊基、环己基、呋喃基、噻唑基、哌啶基、哌嗪基、噁唑基、咪唑基或噻吩基; 其中 Cy_2 更优选为吡啶基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、苯基或吡啶基; 并且所述 Cy_2 可以任选地被 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 烷氧基、 C_3 - C_9 环烷基、 C_3 - C_9 杂环基、 C_1 - C_8 卤代烷基、卤素、

氰基、磺酸基、硝基或羟基所取代。

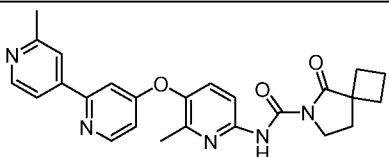
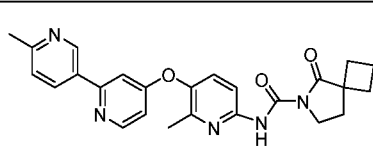
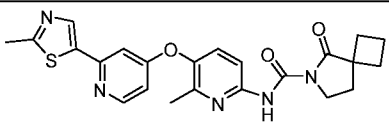
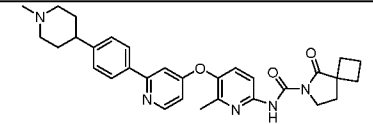
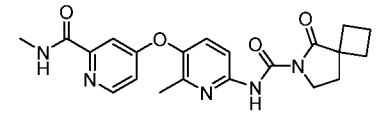
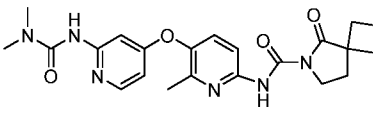
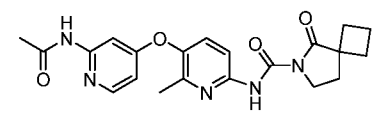
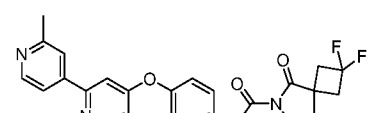
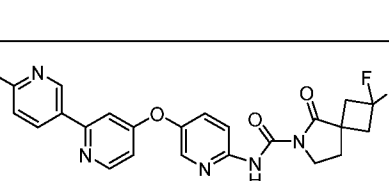
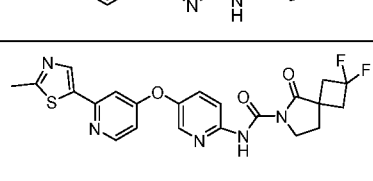
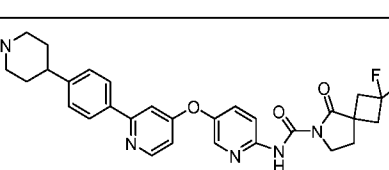
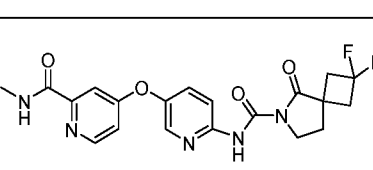
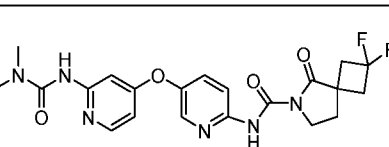
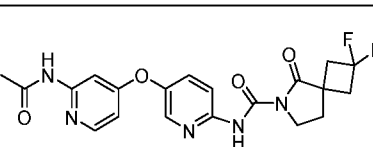
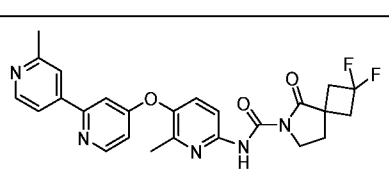
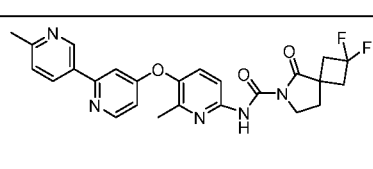
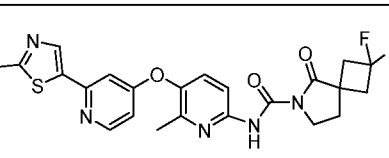
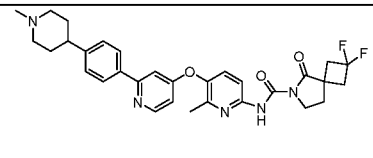
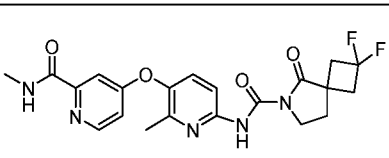
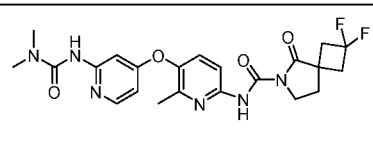
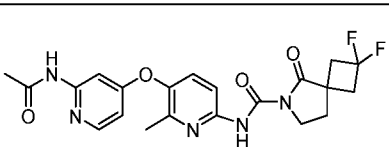
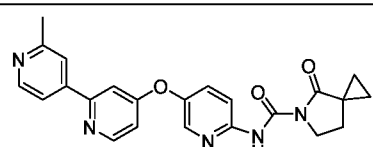
在本发明的一个优选实施方案中， R^a 和 $R^{a'}$ 优选为氢、卤素或 C_1 - C_8 烷基。

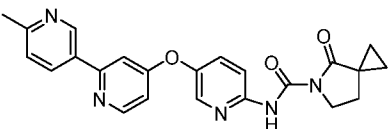
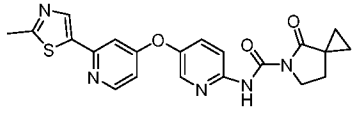
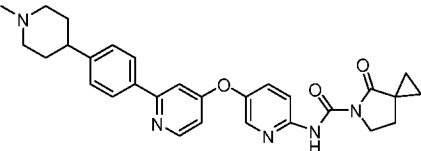
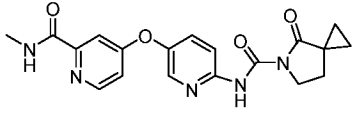
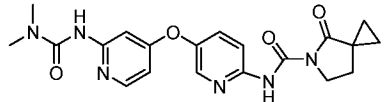
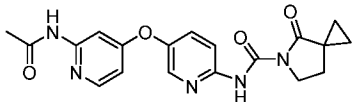
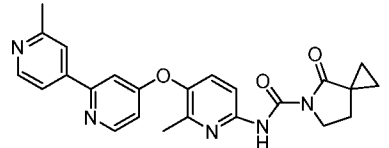
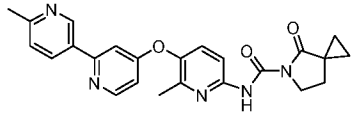
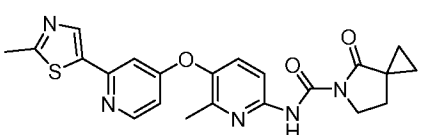
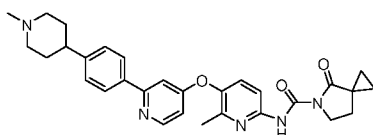
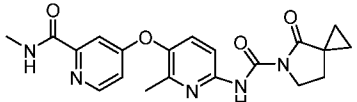
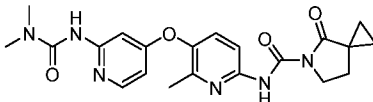
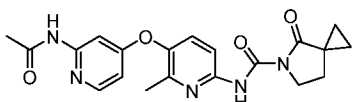
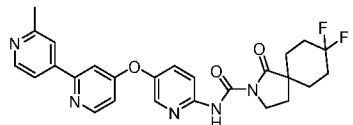
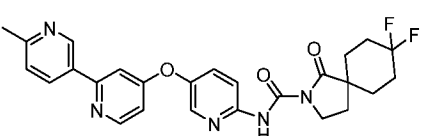
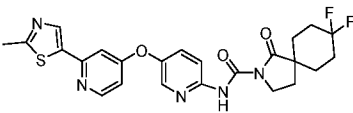
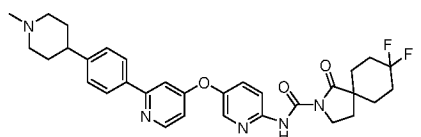
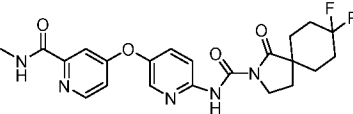
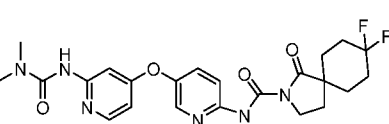
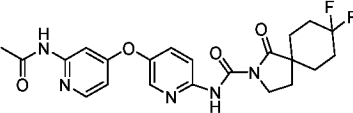
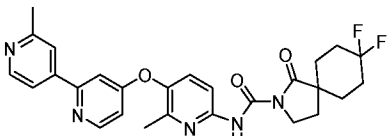
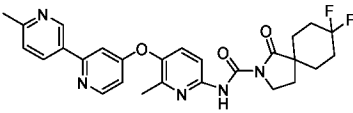
在本发明的一个实施方案中，其中所述式 I 化合物优选地选自具

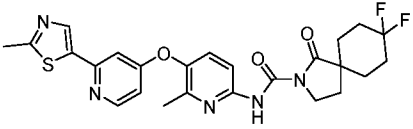
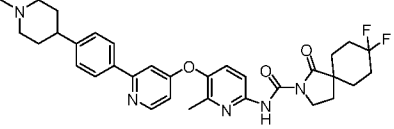
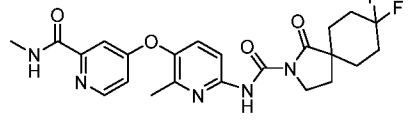
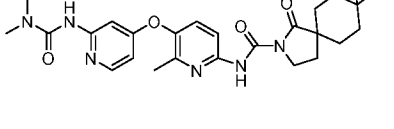
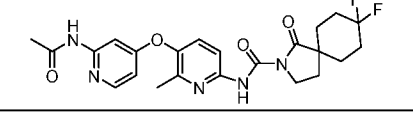
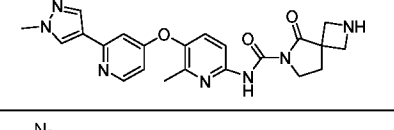
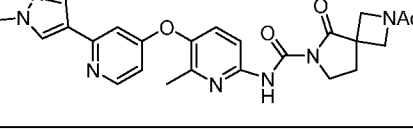
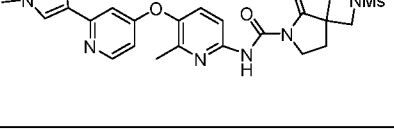
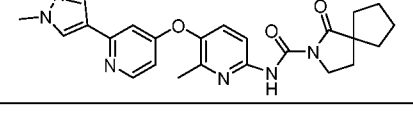
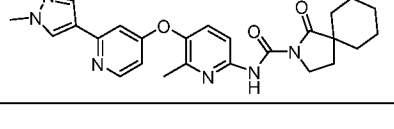
5 有以下结构的化合物：

编号	结构	编号	结构
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	
13		14	
15		16	

17		18	
19		20	
21		22	
23		24	
25		26	
27		28	
29		30	
31		32	
33		34	
35		36	

37		38	
39		40	
41		42	
43		44	
45		46	
47		48	
49		50	
51		52	
53		54	
55		56	
57		58	

59		60	
61		62	
63		64	
65		66	
67		68	
69		70	
71		72	
73		74	
75		76	
77		78	
79		80	

81		82	
83		84	
85		86	
87		88	
89		90	

本发明的化合物也可制备成可药用盐的形式，所述可药用盐可使用例如以下的无机酸或有机酸而形成：盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、硝酸、乙酸、乙醇酸、乳酸、丙酮酸、丙二酸、琥珀酸、戊二酸、富马酸、苹果酸、扁桃酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、棕榈酸、马来酸、羟基马来酸、苯甲酸、羟基苯甲酸、苯乙酸、肉桂酸、水杨酸、甲磺酸、苯磺酸或甲苯磺酸。

本发明的可药用盐可通过常规方法制备，例如通过将本发明的化合物溶解于与水可混溶的有机溶剂（例如丙酮、甲醇、乙醇和乙腈），向其中添加过量的有机酸或无机酸水溶液，以使得盐从所得混合物中沉淀，从中除去溶剂和剩余的游离酸，然后分离所沉淀的盐。

本发明化合物或其可药用盐可包括其水合物和溶剂化物。

本发明还提供了本发明化合物在制备用于预防和/或治疗癌症、肿瘤、炎症性疾病、自身免疫性疾病或免疫介导性疾病的药物中的用途。

5 此外，本发明提供了用于预防和/或治疗癌症、肿瘤、炎症性疾病、自身免疫性疾病、神经退行性疾病、注意力相关疾病或免疫介导性疾病的药物组合物，其包含本发明化合物作为活性成分。

本发明还提供一种抑制 CSF1R 的方法，其包括使本发明的化合物或其药学可接受的盐或者包含本发明化合物或其药学可接受的盐
10 的药物组合物暴露于所述 CSF1R。

本发明还提供一种预防和/或治疗可通过抑制 CSF1R 预防和/或治疗之疾病的方法，其包括向有此需要的对象施用本发明的化合物或其药学可接受的盐或者包含本发明化合物或其药学可接受的盐的药物组合物。

15 此外，本发明提供了一种用于预防和/或治疗癌症、肿瘤、炎症性疾病、自身免疫性疾病、神经退行性疾病、注意力相关疾病或免疫介导性疾病的方法，其包括向有此需要的哺乳动物施用本发明化合物。

炎症性疾病、自身免疫性疾病和免疫介导性疾病的代表性实例可包括但不限于，关节炎、类风湿性关节炎、脊柱关节炎、痛风性关节炎、骨关节炎、幼年型关节炎、其他关节炎性病症、狼疮、系统性红斑狼疮（SLE）、皮肤相关疾病、银屑病、湿疹、皮炎、过敏性皮肤
20

炎、疼痛、肺病、肺部炎症、成人呼吸窘迫综合征（ARDS）、肺结节病、慢性肺部炎症性疾病、慢性阻塞性肺病（COPD）、心血管疾病、动脉粥样硬化、心肌梗塞、充血性心力衰竭、心肌缺血再灌注损伤、炎性肠病、克罗恩病、溃疡性结肠炎、肠易激综合征、哮喘、干燥综合征、自身免疫甲状腺疾病、荨麻疹（风疹）、多发性硬化、硬皮症、器官移植排斥、异种移植、特发性血小板减少性紫癜（ITP）、帕金森病、阿尔兹海默病、糖尿病相关疾病、炎症、盆腔炎性疾病、过敏性鼻炎、过敏性支气管炎、过敏性鼻窦炎、白血病、淋巴瘤、B 细胞淋巴瘤、T 细胞淋巴瘤、骨髓瘤、急性淋巴性白血病（ALL）、慢性淋巴性白血病（CLL）、急性髓性白血病（AML）、慢性髓性白血病（CML）、毛细胞白血病、何杰金氏病、非何杰金淋巴瘤、多发性骨髓瘤、骨髓增生异常综合征（MDS）、骨髓增生性肿瘤（MPN）、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤和滤泡性淋巴瘤。

癌症或肿瘤的代表性实例可包括但不限于，皮肤癌、膀胱癌、卵巢癌、乳腺癌、胃癌、胰腺癌、前列腺癌、结肠癌、肺癌、骨癌、脑癌、神经细胞瘤、直肠癌、结肠癌、家族性腺瘤性息肉性癌、遗传性非息肉性结直肠癌、食管癌、唇癌、喉癌、下咽癌、舌癌、唾液腺癌、胃癌、腺癌、甲状腺髓样癌、乳头状甲状腺癌、肾癌、肾实质癌、卵巢癌、宫颈癌、子宫体癌、子宫内膜癌、绒毛膜癌、胰腺癌、前列腺癌、睾丸癌、泌尿癌、黑素瘤、脑肿瘤诸如成胶质细胞瘤、星形细胞瘤、脑膜瘤、成神经管细胞瘤和外周神经外胚层肿瘤、霍奇金淋巴瘤、

非霍奇金淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、急性淋巴性白血病(ALL)、慢性淋巴性白血病(CLL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性粒细胞白血病(CML)、成人T细胞白血病淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、肝细胞癌、胆囊癌、支气管癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、多发性骨髓瘤、基底细胞瘤、畸胎瘤、成视网膜细胞瘤、脉络膜黑素瘤、精原细胞瘤、横纹肌肉瘤、颅咽管瘤、骨肉瘤、软骨肉瘤、肌肉瘤、脂肪肉瘤、纤维肉瘤、尤因肉瘤或浆细胞瘤。

当将本发明化合物或其可药用盐与另外的用于治疗癌症或肿瘤的抗癌剂或免疫检查点抑制剂组合施用，本发明化合物或其可药用盐可提供增强的抗癌作用。

用于治疗癌症或肿瘤的抗癌剂的代表性实例可包括但不限于细胞信号转导抑制剂、苯丁酸氮芥、美法仑、环磷酰胺、异环磷酰胺、白消安、卡莫司汀、洛莫司汀、链脲佐菌素、顺铂、卡铂、奥沙利铂、达卡巴嗪、替莫唑胺、丙卡巴肼、甲氨蝶呤、氟尿嘧啶、阿糖胞苷、吉西他滨、巯基嘌呤、氟达拉滨、长春碱、长春新碱、长春瑞滨、紫杉醇、多西紫杉醇、拓扑替康、伊立替康、依托泊苷、曲贝替定、更生霉素、多柔比星、表柔比星、道诺霉素、米托蒽醌、博来霉素、丝裂霉素C、伊沙匹隆、他莫昔芬、氟他胺、戈那瑞林类似物、甲地孕酮、强的松、地塞米松、甲泼尼龙、沙利度胺、干扰素 α 、亚叶酸钙、西罗莫司、西罗莫司脂化物、依维莫司、阿法替尼、alisertib、amuvatinib、阿帕替尼、阿西替尼、硼替佐米、波舒替尼、布立尼布、卡博替尼、

西地尼布、crenolanib、克卓替尼、达拉菲尼、达可替尼、达努塞替、
达沙替尼、多维替尼、厄洛替尼、foretinib、ganetespib、吉非替尼、
依鲁替尼、埃克替尼、伊马替尼、iniparib、拉帕替尼、lenvatinib、linifanib、
linsitinib、马赛替尼、mometinib、莫替沙尼、来那替尼、尼罗替尼、
5 niraparib、oprozomib、olaparib、帕唑帕尼、pictilisib、普纳替尼、
quizartinib、瑞格菲尼、rigosertib、rucaparib、鲁索利替尼、塞卡替尼、
saridegib、索拉非尼、舒尼替尼、替拉替尼、tivantinib、替沃扎尼、
托法替尼、曲美替尼、凡德他尼、维利帕尼、威罗菲尼、维莫德吉、
volasertib、阿仑单抗、贝伐单抗、贝伦妥单抗维多汀、卡妥索单抗、
10 西妥昔单抗、地诺单抗、吉妥珠单抗、伊匹单抗、尼妥珠单抗、奥法
木单抗、帕尼单抗、利妥昔单抗、托西莫单抗、曲妥珠单抗；IDO 抑
制剂、抗 PD-1 抗体、抗 PD-L1 抗体、LAG3 抗体、TIM-3 抗体以及
抗 CTLA-4 抗体或它们的任意组合。

当将本发明化合物或其可药用盐与另外的用于治疗炎症性疾病、
15 自身免疫性疾病和免疫介导性疾病的的治疗剂组合施用，本发明化合
物或其可药用盐可提供增强的治疗作用。

用于治疗炎症性疾病、自身免疫性疾病和免疫介导性疾病的治
疗剂的代表性实例可包括但不限于，甾体药物（例如，强的松、氢化波
尼松、甲基氢化波尼松、可的松、羟基可的松、倍他米松、地塞米松
20 等）、甲氨蝶呤、来氟米特、抗 TNF α 剂（例如，依那西普、英夫利
昔单抗、阿达利单抗等）、钙调神经磷酸酶抑制剂（例如，他克莫司、

吡美莫司等)和抗组胺药(例如,苯海拉明、羟嗪、氯雷他定、依巴斯汀、酮替芬、西替利嗪、左西替利嗪、非索非那定等),并且选自其中的至少一种治疗剂可包含于本发明药物组合物中。

本发明的化合物或其可药用盐可作为活性成分通过口服或肠胃
5 外施用,其有效量的范围为在哺乳动物包括人(体重约 70kg)的情况下 0.1 至 2,000 mg/kg 体重/天、优选 1 至 1,000 mg/kg 体重/天,并且每天以单次或 4 次分次剂量,或者遵循/不遵循预定时间施用。活性成分的剂量可根据多个相关因素(例如待治疗对象的情况、疾病类型和严重性、施用速率和医生意见)进行调整。在某些情况下,小于
10 以上剂量的量可能是合适的。如果不引起有害的副作用则可使用大于以上剂量的量并且该量可以每天以分次剂量施用。

可根据常规方法中的任何一种将本发明药物组合物配制成用于口服施用或肠胃外施用(包括肌内、静脉内和皮下途径)的剂型,例如片剂、颗粒、粉末、胶囊、糖浆、乳剂、微乳剂、溶液或混悬液。

15 用于口服施用的本发明药物组合物可通过将活性成分与例如以下的载体混合来制备:纤维素、硅酸钙、玉米淀粉、乳糖、蔗糖、右旋糖、磷酸钙、硬脂酸、硬脂酸镁、硬脂酸钙、明胶、滑石、表面活性剂、助悬剂、乳化剂和稀释剂。在本发明的注射组合物中采用的载体的实例是水、盐溶液、葡萄糖溶液、葡萄糖样溶液(glucose-like
20 solution)、醇、二醇、醚(例如,聚乙二醇 400)、油、脂肪酸、脂肪酸酯、甘油酯、表面活性剂、助悬剂和乳化剂。

本发明描述示例性实施方案的过程中，本发明的其它特征将变得显而易见，给出所述实施方案用于说明本发明而不意欲成为其限制，以下实施例使用本发明所公开的方法制备、分离和表征。

可以用有机合成领域的技术人员已知的多种方式来制备本发明的化合物，可使用下述方法以及有机合成化学领域中已知的合成方法
5 或通过本领域技术人员所了解的其变化形式来合成本发明化合物。优选方法包括但不限于下文所述的这些。在适用于所使用试剂盒材料和适用于所实现转变的溶剂或溶剂混合物中实施反应。有机合成领域的技术人员将理解，分子上存在的官能性与所提出的转变一致。这有时
10 需要加以判断改变合成步骤的顺序或原料以获得期望的本发明化合物。

附图说明

图 1 为实施例化合物 1 的药效结果图。

15 图 2 为实施例化合物 4 的药效结果图。

具体实施方式

术语

如果无另外说明，用于本发明申请，包括说明书和权利要求书中的
20 的术语，定义如下。必须注意，在说明书和所附的权利要求书中，如果文中无另外清楚指示，单数形式“一个”包括复数意义。如果无另外

说明，使用质谱、核磁、HPLC、蛋白化学、生物化学、重组 DNA 技术和药理常规方法。在本申请中，若无另外说明，使用“或”或“和”指“和/或”。

在说明书和权利要求书中，给定化学式或名称应涵盖所有立体和

光学异构体及其中存在上述异构体的外消旋物。除非另外指明，否则所有手性(对映异构体和非对映异构体)和外消旋形式均在本发明范围内。所述化合物中还可存在 C=C 双键、C=N 双键、环系统等的许多几何异构体，且所有上述稳定异构体均涵盖于本发明内。本发明描述
5 述了本发明化合物的顺式-和反式-(或 E-和 Z-)几何异构体，且其可分离成异构体的混合物或分开的异构体形式。本发明化合物可以光学活性或外消旋形式加以分离。用于制备本发明化合物和其中制备的中间体的所有方法均视为本发明的部分。在制备对映异构体或非对映异构体产物时，其可通过常规方法(例如通过色谱或分段结晶)进行分离。
10 取决于方法条件，以游离(中性)或盐形式获得本发明的终产物。这些终产物的游离形式和盐均在本发明的范围内。如果需要的话，则可将化合物的一种形式转化成另一种形式。可将游离碱或酸转化成盐；可将盐转化成游离化合物或另一种盐；可将本发明异构体化合物的混合物分离成单独的异构体。本发明化合物、其游离形式和盐可以多种互
15 变异构体形式存在，其中氢原子转置到分子的其它部分上且由此分子的原子之间的化学键发生重排。应当理解的是，可存在的所有互变异构体形式均包括在本发明内。

除非另有定义，本发明的取代基的定义是各自独立而非互相关联的，例如对于取代基中 R^a (或者 $R^{a'}$) 而言，其在不同的取代基的定义中是各自独立的。具体而言，对于 R^a (或者 $R^{a'}$) 在一种取代基中选择一种定义时，并不意味着该 R^a (或者 $R^{a'}$) 在其他取代基中都具有该相同的定义。更具体而言，例如(仅列举非穷举)对于 $NR^aR^{a'}$
20

中，当 R^a （或者 $R^{a'}$ ）的定义选自氢时，其并不意味着在 $-C(O)-NR^aR^{a'}$ 中， R^a （或者 $R^{a'}$ ）必然为氢。

除非另有定义，否则当取代基被标注为“任选取代的”时，所述取代基选自例如以下取代基，诸如烷基、环烷基、芳基、杂环基、卤素、
5 羟基、烷氧基、氧代、烷酰基、芳基氧基、烷酰基氧基、氨基、烷基氨基、芳基氨基、芳基烷基氨基、二取代的胺基团(其中 2 个氨基取代基选自烷基、芳基或芳基烷基)、烷酰基氨基、芳酰基氨基、芳烷酰基氨基、取代的烷酰基氨基、取代的芳基氨基、取代的芳烷酰基氨基、硫基、烷基硫基、芳基硫基、芳基烷基硫基、芳基硫羰基、芳基
10 烷基硫羰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、芳基烷基磺酰基、磺酰氨基例如 $-SO_2NH_2$ 、取代的磺酰氨基、硝基、氰基、羧基、氨基甲酰基例如 $-CONH_2$ 、取代的氨基甲酰基例如 $-CONH$ 烷基、 $-CONH$ 芳基、 $-CONH$ 芳基烷基或在氮上具有两个选自烷基、芳基或芳基烷基的取代基的情况、烷氧基羰基、芳基、取代的芳基、胍基、杂环基，例如
15 吡啶基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡咯烷基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、高哌嗪基等和取代的杂环基。

本文使用的术语“烷基”或“亚烷基”意欲包括具有指定碳原子数的支链和直链饱和脂族烃基团。例如，“C1-C8 烷基”表示具有 1 个至
20 8 个碳原子的烷基。本说明书中的 C1-C8 烷基优选为 C1-C6 烷基，更优选为 C1-C4 烷基。烷基的实例包括但不限于甲基(Me)、乙基(Et)、丙基(例如正丙基和异丙基)、丁基(例如正丁基、异丁基、叔丁基)和

戊基(例如正戊基、异戊基、新戊基)。

术语“烯基”表示含一个或多个双键且通常长度为 2 至 20 个碳原子的直链或支链的烃基。例如,“C2-C8 烯基”含有两个至八个碳原子。

本说明书中的 C2-C8 烯基优选为 C2-C6 烯基,更优选为 C2-C4 烯基。

- 5 烯基包括但不限于例如乙烯基、丙烯基、丁烯基、1-甲基-2-丁烯-1-基、庚烯基、辛烯基等。

术语“炔基”表示含一个或多个三键且通常长度为 2 至 20 个碳原子的直链或支链的烃基。例如,“C2-C8 炔基”含有两个至八个碳原子。

本说明书中的 C2-C8 炔基优选为 C2-C6 炔基,更优选为 C2-C4 炔基。

- 10 代表性炔基包括但不限于例如乙炔基、1-丙炔基、1-丁炔基、庚炔基、辛炔基等。

术语“烷氧基”或“烷基氧基”是指-O-烷基。“C1-C8 烷氧基”(或烷基氧基)意欲包括 C1、C2、C3、C4、C5、C6、C7 和 C8 烷氧基。本

- 说明书中的 C1-C8 烷氧基优选为 C1-C6 烷氧基,更优选为 C1-C4 烷
15 氧基。烷氧基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基(例如正丙氧基和异丙氧基)和叔丁氧基。类似地,“烷基硫基”或“硫代烷氧基”表示具有指定数量碳原子的经硫桥连接的如上文所定义的烷基;例如甲基-S-和乙基-S-。

- 术语“羰基”是指由碳和氧两种原子通过双键连接而成的有机官
20 能团 (C=O)。

术语“芳基”,单独或作为较大部分诸如“芳烷基”、“芳烷氧基”或“芳基氧基烷基”的部分,是指具有总计 5 至 12 个环成员的单环、二

环或三环的环系统，其中所述系统中的至少一个环为芳族的且其中所述系统中的每个环含有 3 至 7 个环成员。在本发明的某些实施方案中，“芳基”是指芳族环系统，其包括但不限于苯基、联苯基、茛满基、1-萘基、2-萘基和四氢萘基。术语“芳烷基”或“芳基烷基”是指连接至芳基环的烷基残基。非限制性实例包括苄基、苯乙基等。稠合的芳基可在环烷基环或芳族环的合适位置上连接至另一基团。例从环系统中画出的箭头线表明键可连接至任意合适的环原子。

术语“环烷基”是指单环或二环的环状烷基。单环的环状烷基指 C3-C8 的环状烷基，优选 C3-C6 的环状烷基，包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基和降莰烷基。支化环烷基诸如 1-甲基环丙基和 2-甲基环丙基包括在“环烷基”的定义中。二环的环状烷基包括桥环、螺环或融合环的环烷基。

术语“环烯基”是指单环或二环的环状烯基。单环的环状烯基指 C3-C8 的环状烯基，优选 C3-C6 的环状烯基，包括但不限于环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环己烯基和降莰烯基。支化环烯基诸如 1-甲基环丙烯基和 2-甲基环丙烯基包括在“环烯基”的定义中。二环的环状烯基包括桥环、螺环或融合环的环状烯基。

“卤代”或“卤素”包括氟、氯、溴和碘。“卤代烷基”意欲包括具有指定碳原子数且取代有 1 个或多个卤素的支链和直链饱和脂族烃基团。卤代烷基的实例包括但不限于氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、三氯甲基、五氟乙基、五氯乙基、2,2,2-三氟乙基、七氟丙基和七氯丙基。卤代烷基的实例还包括意欲包括具有指定碳原子数且取代有 1 个

或多个氟原子的支链和直链饱和脂族烃基团的“氟烷基”。

“卤代烷氧基”或“卤代烷基氧基”表示具有指定数量碳原子的经氧桥连接的如上文所定义的卤代烷基。例如，“C1-C8 卤代烷氧基”意欲包括 C1、C2、C3、C4、C5、C6、C7 和 C8 卤代烷氧基。卤代烷
5 氧基的实例包括但不限于三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基和五氟乙氧基。类似地，“卤代烷基硫基”或“硫代卤代烷氧基”表示具有指定数量碳原子的经硫桥连接的如上文所定义的卤代烷基；例如三氟甲基-S-和五氟乙基-S-。

术语“芳基”指的是单环或二环（及二环以上）的全为碳原子的芳香基。单环的芳香基指的是苯基，二环及二环以上的芳香基指萘基、
10 蒽基等，同时此芳基二环也可为苯环融合了一个环烷基、或融合一个环烯基、或融合一个环炔基。

术语“芳杂基”、“芳杂环”、“芳杂环基”或“芳杂环基团”意指稳定的 3 元、4 元、5 元、6 元、或 7 元芳香单环或芳香二环或 7 元、8 元、
15 9 元、10 元、11 元、12 元、13 元或 14 元芳香多环杂环，其为完全不饱和的、部分不饱和的，且其含有碳原子和 1 个、2 个、3 个或 4 个独立地选自 N、O 和 S 的杂原子；且包括任何以下多环基团，其中上文所定义的任意杂环与苯环稠合。氮和硫杂原子可任选地被氧化。氮原子为取代的或未取代的(即 N 或 NR，其中 R 为 H 或如果被定义，
20 则为另一取代基)。杂环可在得到稳定结构的任何杂原子或碳原子处连接至其侧基。如果所得化合物是稳定的，则本文所述的杂环基可在碳或氮原子上被取代。杂环中的氮可任选地被季铵化。优选地，当杂

- 环中 S 和 O 原子的总数超过 1 时, 则这些杂原子彼此不相邻。优选地, 杂环中 S 和 O 原子的总数不大于 1。当使用术语“杂环”时, 其意欲包括杂芳基。芳杂环的实施例包括但不限于吡啶基、氮杂环丁基、吡辛因基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并硫代呋喃基、苯并噻吩基、
- 5 苯并噁唑基、苯并噁唑啉基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并异噁唑基、苯并异噻唑基、苯并咪唑啉基、卞唑基、4aH-卞唑基、卞啉基、色满基、色烯基、噌啉基、十氢喹啉基、2H,6H-1,5,2-二噻
- 10 嗪基、二氢呋喃并[2,3-b]四氢呋喃基、呋喃基、呋喃基、咪唑烷基、咪唑啉基、咪唑基、1H-吡唑基、咪唑并吡啶基、假吲哚基(indolenyl)、
- 二氢吲哚基、吡嗪基、吡啶基、3H-吡啶基、靛红酰基(isatinoyl)、异
- 15 苯并呋喃基、异色满基、异吡唑基、异二氢吡啶基、异吡啶基、异喹啉基、异噻唑基、异噻唑并吡啶基、异噁唑基、异噁唑并吡啶基、亚甲基二氧基苯基、吗啉基、二氮杂萘基、八氢异喹啉基、噁二唑基、
- 1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、
- 15 噁唑烷基、噁唑基、噁唑并吡啶基、噁唑烷基、萘嵌间二氮杂苯基、羟吡啶基、嘧啶基、菲啶基、菲咯啉基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噻噻基、吩噻噻基、酞嗪基、哌嗪基、哌啶基、哌啶酮基、4-哌啶酮基、
- 胡椒基、喋啶基、嘌呤基、吡喃基、吡嗪基、吡唑烷基、吡唑啉基、
- 20 吡唑并吡啶基、吡唑基、哒嗪基、吡啶并噁唑基、吡啶并咪唑基、吡啶并噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、吡咯啉基、2-吡咯烷酮基、
- 2H-吡咯基、吡咯基、喹啉基、喹啉基、4H-喹啉基、喹啉基、奎宁环基、四唑基、四氢呋喃基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基、6H-1,2,5-

噻二嗪基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻蒎基、噻唑基、噻吩基、噻唑并吡啶基、噻吩并噻唑基、噻吩并噁唑基、噻吩并咪唑基、噻吩基、三嗪基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基和咕吨基、喹啉基、异喹啉基、酞嗪基、喹唑啉基、吲哚基、异吲哚基、二氢吲哚基、1H-吲唑基、苯并咪唑基、1,2,3,4-四氢喹啉基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、5,6,7,8-四氢-喹啉基、2,3-二氢-苯并呋喃基、色满基、1,2,3,4-四氢-喹喔啉基和1,2,3,4-四氢-喹唑啉基。本发明还包括含有例如上述杂环的稠环和螺环化合物。

10 本文使用的术语“杂环烷基”指的是一个单环杂环烷基体系，或为一个二环杂环烷基体系，同时还包括螺杂环或桥杂环烷基。单环的杂环烷基指的是 3-8 元、且至少含一个选自 O、N、S、P 的饱和或不饱和但不为芳香性的环状烷基体系。二环杂环烷基体系指的是一个杂环烷基融合到一个苯基、或一个环烷基、或一个环烯基、或一个杂环烷基、或一个杂芳基。

本文使用的术语“桥环烷基”指的是共用两个或两个以上碳原子的多环化合物。可分为二环桥环烃及多环桥环烃。前者由两个脂环共用两个以上碳原子所构成；后者是由三个以上的环组成的桥环烃。

本文使用的术语“螺环烷基”指的是单环之间共用一个碳原子（称螺原子）的多环烃。

本文使用的术语“桥环杂基”指的是共用两个或两个以上碳原子的多环化合物，该环中至少含一个选自 O、N、S 原子。可分为二环

桥环杂环及多环桥杂环。

本文使用的术语“杂螺环基”指的是单环之间共用一个碳原子（称螺原子）的多环烃，该环中至少含一个选自 O、N、S 原子。

本文中所用的术语“取代”意指至少一个氢原子被非氢基团替代，
5 条件是维持正常化合价且所述取代得到稳定的化合物。本文所用的环双键为在两个相邻环原子之间形成的双键(例如 C=C、C=N 或 N=N)。

在本发明化合物上存在氮原子(例如胺)的情形下，可通过使用氧化剂(例如 mCPBA 和/或过氧化氢)进行处理来将这些氮原子转化成
10 N-氧化物以获得本发明的其它化合物。因此，所显示和要求保护的氮原子视为均涵盖所显示氮及其 N-氧化物以获得本发明衍生物。

当任何变量在化合物的任何组成或式中出现一次以上时，其每次出现时的定义均独立于其在其它每种情况下出现时的定义。因此，例如如果显示基团取代有 0-3 个 R，则所述基团可任选地取代有至多三
15 个 R 基团，且在每次出现时 R 独立地选自 R 的定义。此外，取代基和/或变量的组合仅在上述组合可产生稳定的化合物时才容许存在。

术语“溶剂化物”意指本发明化合物与一个或多个溶剂分子(无论有机的还是无机的)的物理缔合。该物理缔合包括氢键。在某些情形中，例如当一个或多个溶剂分子纳入结晶固体的晶格中时，溶剂化物
20 将能够被分离。溶剂化物中的溶剂分子可按规则排列和/或无序排列存在。溶剂化物可包含化学计量或非化学计量的溶剂分子。“溶剂合物”涵盖溶液相和可分离的溶剂化物。示例性溶剂化物包括但不限于

水合物、乙醇合物、甲醇合物和异丙醇合物。溶剂化方法是本领域公知的。

本文使用的术语“患者”是指通过本发明的方法进行治疗的有机体。这类有机体优选包括但不限于哺乳动物(例如鼠类、猿/猴、马、牛、猪、犬、猫等)且最优选是指人类。

本文使用的术语“有效量”意指将会引起例如研究人员或临床医师所寻求的组织、系统、动物或人的生物学或医学响应的药物或药剂(即本发明化合物)的量。此外，术语“治疗有效量”意指这样的量：与未接受上述量的相应受试者相比，所述量导致改善的治疗、治愈、预防或减轻疾病、病症或副作用，或降低在疾病或病症的进展速度。有效量可以一个或多个给药、施用或剂量给予且不意欲被特定的制剂或给药途径限制。该术语还包括在其范围内的增强正常生理机能的有效量。

本文使用的术语“治疗”包括导致改善病症、疾病、障碍等的任何效果，例如减轻、减少、调节、改善或消除，或改善其症状。

本文使用的术语“药物组合物”是指活性剂与惰性或活性的载体的组合，使得所述组合物尤其适用于体内或离体诊断或治疗。碱的实例包括但不限于碱金属(例如钠)氢氧化物、碱土金属(例如镁)氢氧化物、氨等。对于治疗用途，本发明化合物的盐对于治疗用途，本发明化合物的盐预期为是药用的。然而，非药用的酸和碱的盐也可用于例如药用化合物的制备或纯化中。

术语“药用”在本文中用于指如下那些化合物、物质、组合物和/

或剂型：在合理医学判断的范围内，其适于与人类和动物的组织接触使用而无过高毒性、刺激性、过敏反应和/或其它问题或并发症，并与合理的益处/风险比相称。

本文使用的短语“药用载体”意指药用物质、组合物或媒介物，诸如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、制造助剂(例如润滑剂、滑石、硬脂酸镁、硬脂酸钙或硬脂酸锌或硬脂酸)或溶剂包囊物质，其涉及将主题化合物从一个器官或身体的部分携带或运送至另一个器官或身体的部分。每种载体在与制剂的其它成分相容和对患者无害的意义上必须是“可接受的”。

术语“药物组合物”意指包含本发明化合物与至少一种其它药用载体的组合物。“药用载体”是指本领域中通常接受用于将生物活性剂递送至动物(具体为哺乳动物)的介质，包括(即)佐剂、赋形剂或媒介物，诸如稀释剂、防腐剂、填充剂、流动调控剂、崩解剂、润湿剂、乳化剂、悬浮剂、增甜剂、矫味剂、芳香剂、抗细菌剂、抗真菌剂、润滑剂和分散剂，这取决于给药模式和剂型的性质。

特定药学及医学术语

术语“可接受的”，如本文所用，指一个处方组分或活性成分对一般治疗目标的健康没有过分的有害影响。

术语“癌症”，如本文所用，指一种不能控制的细胞的异常生长，并且在某种条件下能够转移(传播)。这种类型的癌症包括但不限于，

实体肿瘤(如膀胱、肠、脑、胸、子宫、心脏、肾、肺、淋巴组织(淋巴瘤)、卵巢、胰腺或其它内分泌器官(如甲状腺)、前列腺、皮肤(黑色素瘤)或血液瘤(如非白血性白血病)。

术语“联合给药”或其类似术语，如本文所用，指将几种所选的治疗药物给一个病人用药，以相同或不同的给药方式在相同或不同的时间给药。

术语“增强”或“能增强”，如本文所用，指预期的结果能够在效价或是持续时间方面都有增加或延长。因此，在增强药物的治疗效果方面，术语“能增强”指药物在系统中有提高或延长效价或持续时间的能力。本文所用的“增效值”，指在理想的系统中，能够最大限度地的增强另外一个治疗药物的能力。

术语“免疫性疾病”指对内源性或外源性抗原产生的不良或有害反应的疾病或症状。结果通常会造成细胞的功能障碍、或因此而破坏并造成机能障碍、或破坏可能产生免疫症状的器官或组织。

术语“试剂盒”与“产品包装”是同义词。

术语“受试者”或“病人”包括哺乳动物和非哺乳动物。哺乳动物包括但不限于，哺乳类：人、非人灵长类如猩猩、猿及猴类；农业动物如牛、马、山羊、绵羊、猪；家畜如兔、狗；实验动物包括啮齿类，如大鼠、小鼠及豚鼠等。非哺乳类动物包括但不限于，鸟、鱼等。在一优选例中，所选哺乳动物是人。

术语“治疗”、“治疗过程”或“疗法”如本文所用，包括缓和、抑制或改善疾病的症状或状况；抑制并发症的产生；改善或预防潜在代谢

综合症；抑制疾病或症状的产生，如控制疾病或情况的发展；减轻疾病或症状；使疾病或症状减退；减轻由疾病或症状引起的并发症，或预防和/或治疗由疾病或症状引起的征兆。

如本文所用，某一化合物或药物组合物，给药后，可以使某一疾病、症状或情况得到改善，尤指其严重度得到改善，延迟发病，减缓病情进展，或减少病情持续时间。无论固定给药或临时给药、持续给药或断续给药，可以归因于或与给药有关的情况。

给药途径

10 适合的给药途径包括但不限于，口服、静脉注射、直肠、气雾剂、非肠道给药、眼部给药、肺部给药、经皮给药、阴道给药、耳道给药、鼻腔给药及局部给药。此外，仅作举例说明，肠道外给药，包括肌肉注射、皮下注射、静脉注射、髓内注射、心室注射、腹膜内注射、淋巴管内注射、及鼻内注射。

15 在一方面，此处描述的化合物给药方式是局部的而不是全身性的给药方式。在特定的具体实施例中，长效制剂通过植入给药(例如皮下或肌肉)或通过肌肉注射。此外，在另一具体化实施例中，药物通过靶向药物给药系统来给药。例如，由器官特异性抗体包裹的脂质体。在这种具体实施例中，所述脂质体被选择性的导向特定器官并吸收。

20

药物组合物和剂量

本发明还提供药用组合物，其包含治疗有效量的与一种或多种药

用载体(添加剂)和/或稀释剂一起配制的一种或多种本发明的化合物,和任选的一种或多种上述其它治疗剂。可通过任意合适方式给予本发明化合物以用于任意上述用途,例如口服,诸如片剂、丸剂、粉剂、颗粒剂、酏剂、酹剂、悬浮液(包括纳米悬浮液、微悬浮液、喷雾干燥的分散液)、糖浆和乳液;经舌下;含服;经肠胃外,诸如通过皮下、静脉内、肌内或胸骨内注射或输注技术(例如以无菌可注射水性或非水性溶液或悬浮液形式);经鼻,包括向鼻膜给药,诸如通过吸入喷雾;局部,诸如以乳膏剂或软膏剂形式;或经直肠,诸如以栓剂形式。它们可单独给药,但通常使用基于所选给药途径和标准药学实践选择的药物载体给药。

根据本领域技术人员认识范围内的诸多因素来调配药用载体。这些因素包括,但不限于:所调配活性剂的类型和性质;含有活性剂的组合物所要给药的受试者;组合物的预期给药途径;及所靶向的治疗适应症。药用载体包括水性和非水性液体介质及各种固体和半固体剂型。

上述载体可包括除活性剂外的诸多不同成分和添加剂,上述其它成分出于本领域技术人员公知的各种原因包括于制剂中,例如稳定活性剂、粘合剂等。关于合适的药用载体和载体选择中所涉及的因素的描述可参见多个容易获得的来源,例如 Allen L.V.Jr. et al. Remington: The Science and Practice of Pharmacy (2 Volumes), 22nd Edition (2012), Pharmaceutical Press。

当然,本发明化合物的剂量方案取决于已知因素而有所变化,诸

如具体药剂的药效学特性及其给药模式和途径；接受者的物种、年龄、性别、健康状况、医学病状和重量；症状的性质和程度；同时治疗的种类；治疗频率；给药途径、患者的肾和肝功能及期望效应。根据一般指导，当用于指定效应时，各活性成分的日口服剂量应为约 5 0.001mg/天至约 10-5000mg/天，优选地为约 0.01mg/天至约 1000mg/天，且最优选地为约 0.1mg/天至约 250mg/天。在恒速输注期间，静脉内最优选剂量应为约 0.01mg/kg/分钟至约 10mg/kg/分钟。本发明化合物可以单一日剂量给药，或可以每日两次、三次或四次的分开剂量给药总日剂量。

10 所述化合物通常以与根据预期给药形式(例如口服片剂、胶囊剂、酏剂和糖浆剂)适当地选择且与常规药学实践相符合的合适药物稀释剂、赋形剂或载体(在本文中统称为药物载体)的混合物形式进行给药。

适于给药的剂型(药物组合物)可含有约 1 毫克至约 2000 毫克活性成分/剂量单位。在这些医药组合物中，以组合物的总重量计，活性成分通常将以约 0.1-95 重量%的量存在。

用于口服给药的典型胶囊剂含有至少一种本发明化合物(250mg)、乳糖(75mg)和硬脂酸镁(15mg)。使该混合物穿过 60 目网筛，并包装成 1 号明胶胶囊。

典型的可注射制剂可如下制备：以无菌方式将至少一种本发明化合物(250mg)置于瓶中、以无菌方式冻干并密封。为进行使用，将瓶内容物与 2mL 生理盐水混合，以产生可注射制剂。

本发明范围包括(单独或与药物载体组合)包含治疗有效量的至少

一种本发明化合物作为活性成分的药物组合物。任选地，本发明化合物可单独使用、与本发明其它化合物组合使用或与一种或多种其它治疗剂(例如抗癌剂或其它药学活性物质)组合使用。

5 不考虑所选择的给药路径，通过本领域技术人员已知的常规方法来将本发的化合物(其可以合适的水合形式使用)和/或本发明的药物组合物配制成药用剂量形式。

可改变活性成分在本发明的药物组合物中的实际剂量水平，从而获得对于实现特定患者的期望的治疗响应、组成和给药模式有效的而对患者无毒的活性成分量。

10 选定的剂量水平会取决于多种因素，包括所用的本发明的特定化合物或其酯、盐或酰胺的活性；给药路径；给药时间；所用的特定化合物的排泄速率；吸收速率和程度；治疗的持续时间；与所用的特定化合物组合使用的其它药物、化合物和/或物质；所治疗的患者的年龄、性别、重量、状况、一般健康和先前的医学史等医学领域公知的因素。

具有本领域普通技术的医生或兽医可容易地确定并开出有效量的所需药物组合物。例如，为了达到所期望的治疗效果，医师或兽医可在低于所需的水平开始药物组合物中所用的本发明化合物的较量，并逐步增加剂量直至实现所期望的效果。通常，合适日剂量的本发明化合物将是有效产生治疗效果的最低剂量的化合物的量。此种有效剂量通常取决于上述因素。通常，口服、静脉内、脑室内和皮下剂量的用于患者的本发明化合物的范围为约 0.01 至约 50mg/kg 体重/天。如

20

果需要的话,有效日剂量的活性化合物可以两个、三个、四个、五个、六个或更多个亚剂量在一天当中的适当的间隔分别给药,任选地呈单位剂型形式。在本发明的某些方面中,服药为每天一次给药。

虽然本发明化合物可单独给药,但优选以药物制剂(组合物)形式
5 给予化合物。

试剂盒/产品包装

为了用于上述适应症的治疗,试剂盒/产品包装也在此进行描述。这些试剂盒可以由输送器、药包或容器盒组成,容器盒可被划分成多
10 格,以容纳一种或多种容器,如管形瓶、试管及类似物等,每个容器中包含所述方法中的单独一种成分。合适的容器包括瓶子,管形瓶,注射器和试管等。容器由可接受的玻璃或塑料等材料制作而成。

举例来讲,容器可装有一种或多种在此所述的化合物,化合物可能以药物组分形式存在,也可能与在本文中所述的其它成分组成混合
15 物体存在。容器可有一个无菌输出口(例如容器可为静脉输液包或瓶,瓶塞可被皮下注射器针头刺破)。这样的试剂盒可带有一种化合物,及本文中所述的使用方法的说明、标签或操作说明。

一个典型的试剂盒可包括一种或多种容器,为适应商业推广和使用
20 用户对化合物使用的需求,每个容器装有一种或多种材料(如试剂,也可以是浓缩的母液,和/或器械)。这些材料包括但不限于缓冲液,稀释液,滤器,针头,注射器,输送器,包,容器,瓶和/或试管,附有内容清单和/或使用说明书,内置包装也附有说明书。整套的说

明都要包括在内。

标签可显示在容器上或与容器紧密相关。标签出现在容器上即指标签字母、数字或其它特征被粘贴、铸模、刻在容器上；标签也可出现在装有多种容器的容器盒或运输盒内，如在产品插页中。一个标签
5 可用来提示内容物的某种特定治疗用途。标签也可标示内容物使用说明，诸如在上述方法中描述的。

在本说明书中被描述的所有特征(包括任何所述的权利要求、摘要和图),和/或任何方法或过程中涉及的所有步骤，均有可能以任意一种组合存在，除非某些特征或步骤在同一组合中是相互排斥的。

10 本发明提到的上述特征，或实施例提到的特征可以任意组合。本案说明书所揭示的所有特征可与任何组合物形式并用，说明书中所揭示的各个特征，可以任何可提供相同、均等或相似目的的替代性特征取代。因此除有特别说明，所揭示的特征仅为均等或相似特征的一般性例子。

15 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用于限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，通常按照常规条件或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明，否则所有的百分数、比率、比例、或份数按重量计。

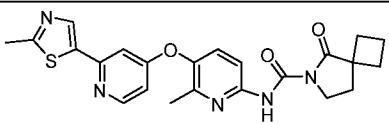
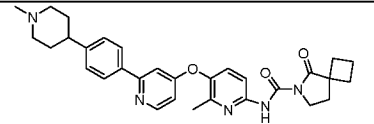
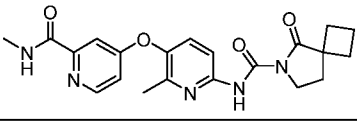
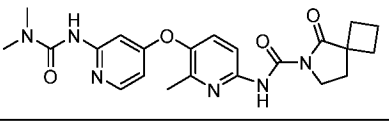
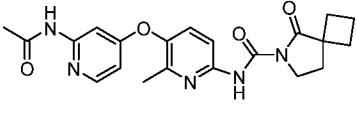
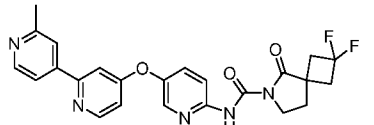
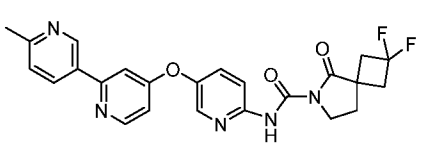
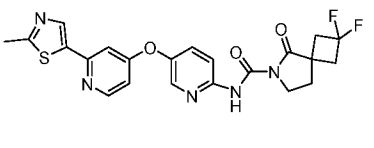
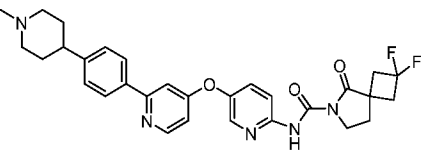
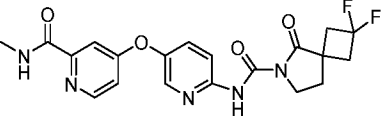
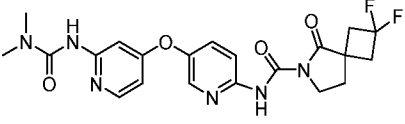
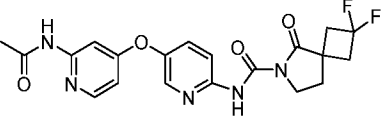
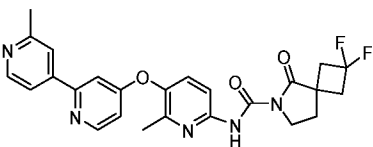
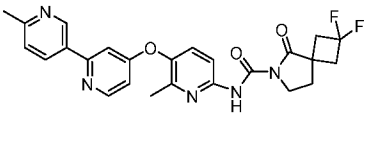
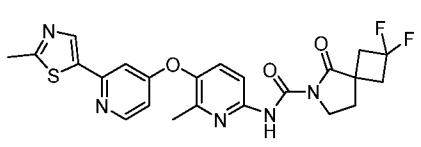
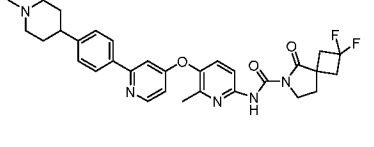
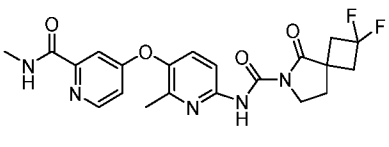
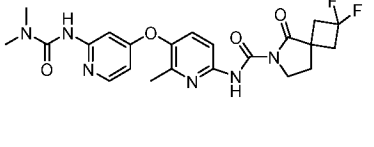
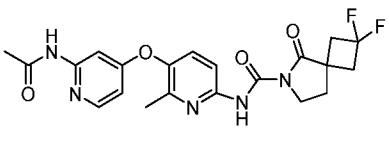
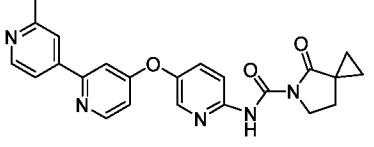
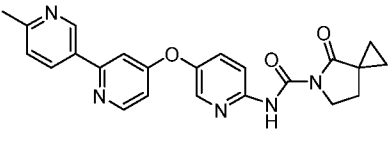
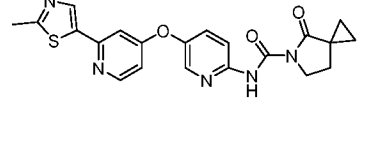
20 本发明中的重量体积百分比中的单位是本领域技术人员所熟知的，例如是指指在 100 毫升的溶液中溶质的重量。除非另行定义，文中所使用的所有专业与科学用语与本领域熟练人员所熟悉的意义相同。

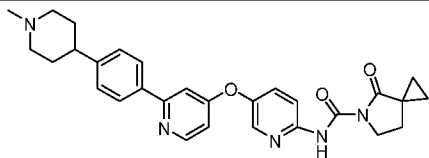
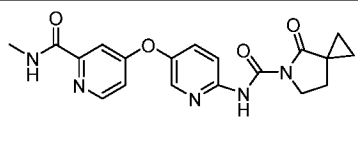
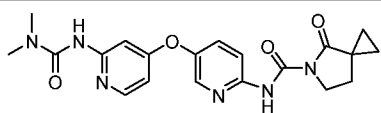
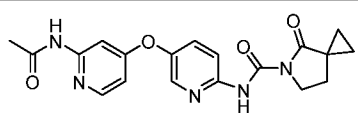
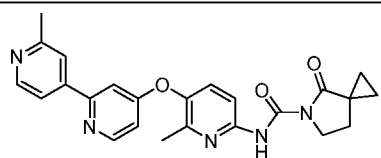
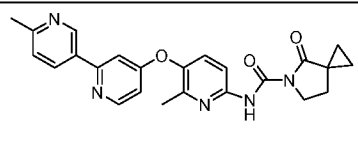
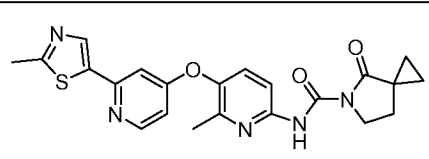
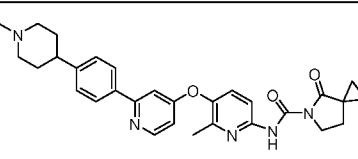
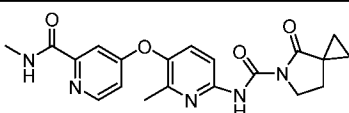
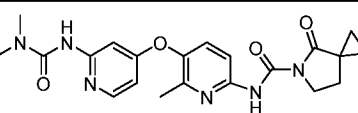
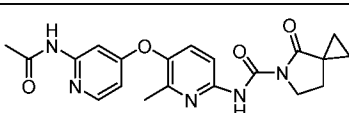
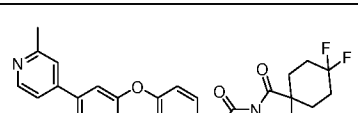
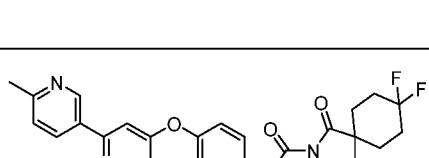
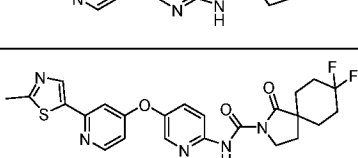
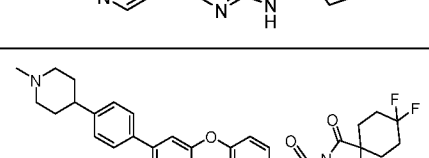
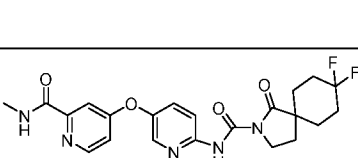
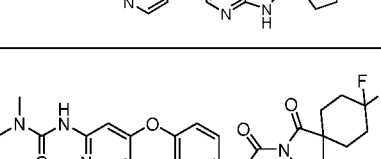
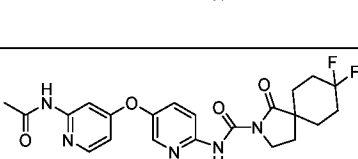
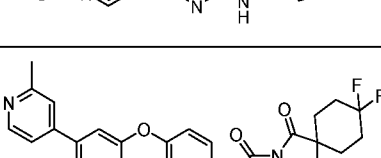
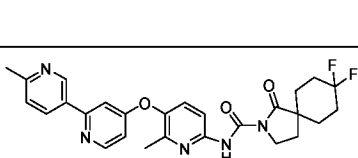
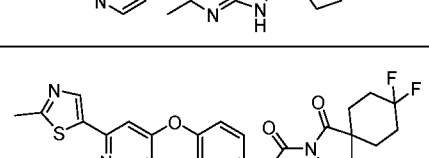
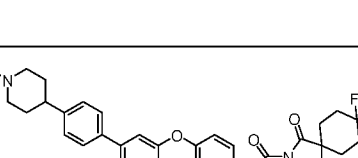
此外,任何与所记载内容相似或均等的方法及材料皆可应用于本发明方法中。文中所述的较佳实施方法与材料仅作示范之用。

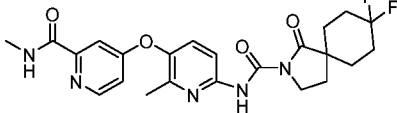
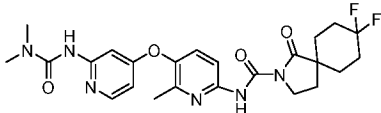
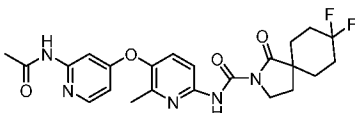
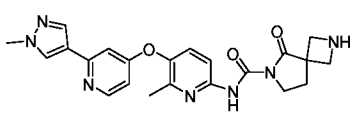
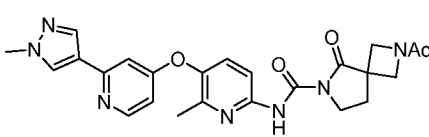
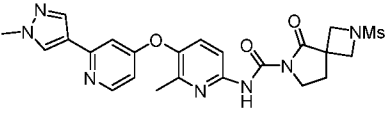
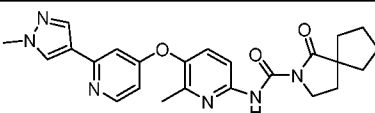
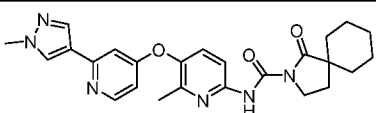
在本发明的优选例中,提供但不局限于以下化合物:

编号	结构	编号	结构
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	
13		14	
15		16	
17		18	

19		20	
21		22	
23		24	
25		26	
27		28	
29		30	
31		32	
33		34	
35		36	
37		38	

39		40	
41		42	
43		44	
45		46	
47		48	
49		50	
51		52	
53		54	
55		56	
57		58	
59		60	

61		62	
63		64	
65		66	
67		68	
69		70	
71		72	
73		74	
75		76	
77		78	
79		80	
81		82	

83		84	
85		86	
87		88	
89		90	

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并不用于限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，通常按照常规条件，或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明，否则百分比和份数按重量计算。

实施例

当未包括制备途径时，相关中间体是市售的（例如来自 Sigma Aldrich, Alfa）。

10

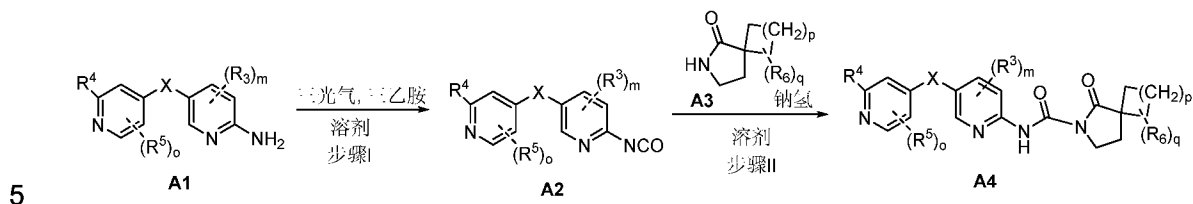
通用过程

本发明通式 I 所示化合物可通过如下的方法制得，然而该方法的条件，例如反应物，溶剂，碱，所用化合物的量，反应温度，反应所需时间等不限于下面的解释。本发明化合物还可以任选将在本说明书

中描述的或本领域已知的各种合成方法组合起来而方便的制得, 这样的组合可由本发明所属领域的技术人员容易地进行。

反应式 A 描述了化合物 A4 的通用合成方法:

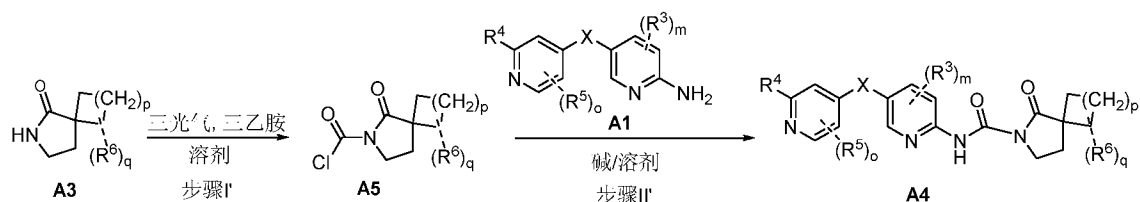
反应式 A



其中步骤 I 和步骤 II 中的溶剂选自水、甲醇、乙醇、THF、DMF、DMSO、二氯甲烷、氯仿中的一种或其任意组合。

10 反应式 A1 描述了化合物 A4 的另外一个通用合成方法:

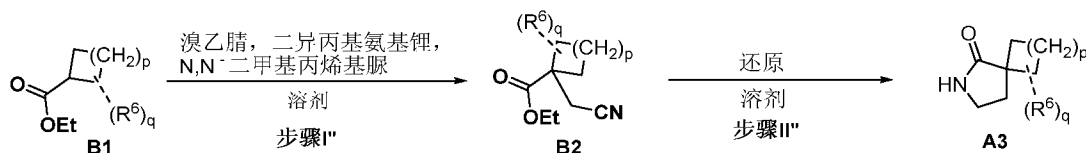
反应式 A1



15 其中步骤 I' 和步骤 II' 中的溶剂选自水、甲醇、乙醇、THF、DMF、DMSO、二氯甲烷、氯仿中的一种或其任意组合; 步骤 II' 中的碱选自 NaOH、NaHCO₃、KOH、KHCO₃、K₂CO₃、三乙胺中的一种或其任意组合。

反应式 B 描述了化合物 A3 的通用合成方法:

反应式 B



其中, p 为 1、2 或 3; q 为 0、1、2、3 或 4;

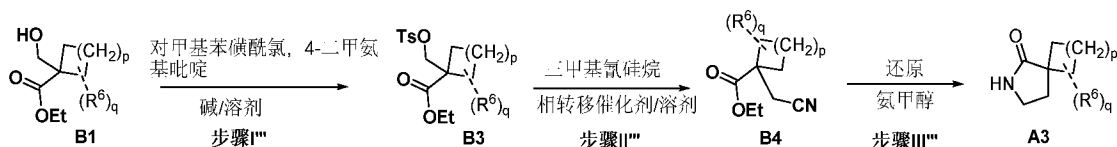
其中, 步骤 I'和步骤 II'中的溶剂选自水、甲醇、乙醇、THF、

- 5 DMF、DMSO、二氯甲烷、氯仿中的一种或其任意组合; 步骤 I'的反应温度为-100°C 至室温, 优选为-78°C 至室温;

步骤 II'中的还原反应所使用的还原剂为 H₂、NaBH₄、LiAlH₄, 其中还原反应使用的催化剂为雷尼镍、氯化亚铁、氯化钴; 步骤 II'的反应温度为 0°C 至室温。

- 10 反应式 B1 描述了化合物 A3 的通用合成方法:

反应式 B1



其中, p 为 1、2 或 3; q 为 0、1、2、3 或 4;

其中, 步骤 I'''和步骤 II'''中的有机溶剂选自甲醇、乙醇、THF、

- 15 DMF、DMSO、二氯甲烷、氯仿中的一种或其任意组合;

步骤 II'''中的相转移催化剂为四丁基氟化铵、四丁基溴化铵、四丁基氯化铵; 环状冠醚类: 例如: 18 冠 6、15 冠 5、环糊精;

其中, 步骤 III'''还原反应使用的催化剂为雷尼镍、氯化亚铁、氯化钴; 还原剂为 H₂、NaBH₄、LiAlH₄。

- 20 使用市售试剂而不需进一步纯化。室温是指 20-27°C。1H-NMR

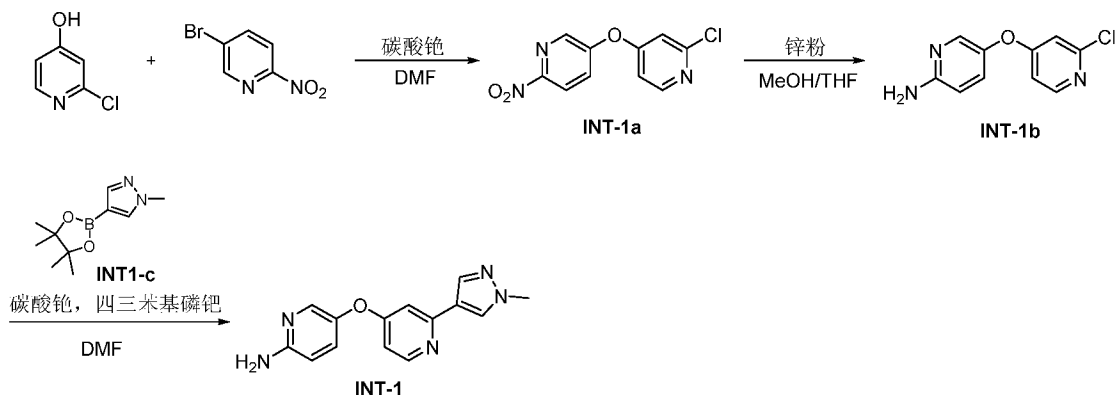
谱在 Bruker 仪器上于 400 MHz 或 500MHz 记录。化学位移值以百万分率表示, 即 δ 值。以下简写用于 NMR 信号的多重性: s=单峰, brs=宽峰, d=二重峰, t=三重峰, m=多重峰。耦合常数以 J 值列出, 以 Hz 测量。NMR 和质谱结果根据背景峰校正。色谱是指使用 100 筛目
5 硅胶进行并在氮气压力(快速色谱)条件下完成的柱色谱。用于监测反应的 TLC 指使用特定流动相和来自 Merck 的硅胶 F254 作为固定相进行的 TLC。

LC/MS 实验在以下条件下测量:

仪器: Thermo U3000, ALLtech ELSD, MSQ, UV 检测器结合 ELSD
10 和 MSD (流出比为 4: 1)。柱: Waters X-Bridge C-18, 3.5 μm , 4.6x50 mm; 柱温: 30°C。梯度【时间(min)/溶剂 B 在 A 中(%)】: 0.00/5.0, 0.70/95, 1.40/95, 1.41/5, 1.50/5。(溶剂 A=0.01%三氟乙酸在水中; 溶剂 B=0.01%三氟乙酸在乙腈中)。UV 检测: 214/254/280/300 nm; DAD 检测: 200-400 nm; 流速: 4 mL/min; MS: ESI, 100-1500 m/z
15 制备型 HPLC 通常使用酸性方法(乙腈和水的梯度, 各含有 0.1%甲酸)用 Thermo U3000 AFC-3000; 柱: Globalsil C-18 12 nm, 250 x 20 mm, 10 μm , 或相当; 流速: 20 mL/min, 进行分离。

中间体的合成

20 化合物 INT-1 的制备:



在 0°C 条件下，将碳酸铯（241.0 g，0.74 mol）和 5-溴-2-硝基吡啶（100.0 g，0.49 mol）依次加入到溶有 2-氯-4-羟基吡啶（70.2 g，0.54 mol）的 *N,N*-二甲基甲酰胺（1.5 L）溶液中。反应液在 80°C 的条件下搅拌 24 小时。反应液过滤后，滤液减压浓缩除去大部分溶剂，用乙酸乙酯（2 L）稀释；有机层依次用水洗（2 L x 2）和饱和食盐水洗（1 L x 2）后，用无水硫酸镁干燥。滤液减压浓缩后得到粗品，用硅胶柱层析（石油醚：乙酸乙酯=100：1 至 1：1）纯化得到黄色油状物 INT-1a（43.5 g，收率：31.9%）。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.47-8.40 (m, 2H), 8.14–8.02 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.25 (s, 1H); MS: 252.0 [M+H]⁺。

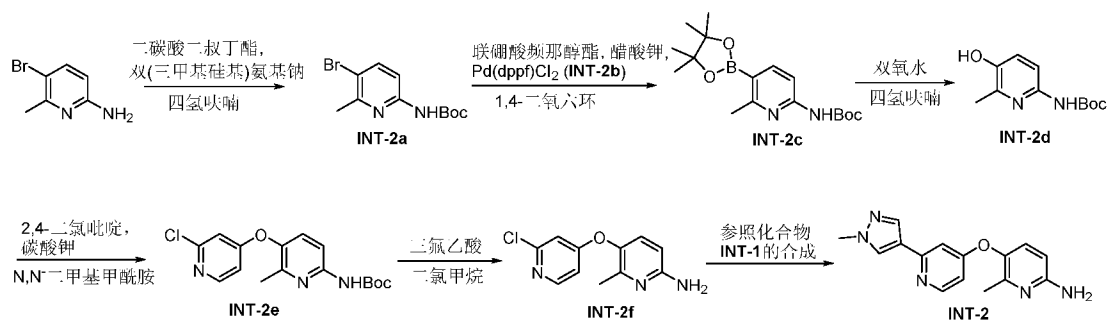
将氯化铵（91.0 g，1.7 mol）和锌粉（110.5 g，1.7 mol）依次加入溶有 INT-1a（43.5 g，0.17 mol）的四氢呋喃（500 mL）和甲醇（500 mL）的混合溶液。反应液在室温条件下搅拌过夜。滤液减压浓缩后得到红棕色固体 INT-1b（37.3 g，收率：97.5%）。MS: 222.0 [M+H]⁺。

在氮气保护下，将化合物 INT-1b（37.3 g，0.17 mol），化合物 INT-1c（42.0 g，0.20 mol），碳酸铯（220.0 g，0.67 mol）和四三苯基磷钡（9.7 g，8.4 mmol）加入至 *N,N*-二甲基甲酰胺（500 mL）和水（200 mL）

的混合溶液中。反应体系再用氮气反复置换3次后，在90℃的条件下搅拌24小时。反应液过滤后，滤液减压浓缩除去大部分溶剂，用乙酸乙酯（1 L）稀释；有机层依次用水洗（1 L x 2）和饱和食盐水洗（1 L x 2）后，用无水硫酸镁干燥。滤液减压浓缩后得到粗品，用硅胶柱层析（石油醚：乙酸乙酯=100：1至1：1）纯化得到近白色固体INT-1（23.5 g，收率：52.2%）。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 8.33 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.30 (dd, *J* = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.59 (dd, *J* = 5.7, 2.4 Hz, 1H), 6.55 – 6.46 (m, 1H), 6.03 (s, 2H), 3.86 (s, 3H)。MS: 268.0 [M+H]⁺。

10

化合物 INT-2 的制备：



在 0℃ 条件下，双(三甲基硅基)氨基钠（2.0 M 的四氢呋喃溶液，4.68 mL）缓慢滴入溶有 5-溴-6-甲基-吡啶-2-胺（500 mg，2.67 mmol）的二氯甲烷（10 mL）溶液。反应液在搅拌条件下逐渐升至室温，并在室温条件下搅拌 1 小时。随后将溶有二碳酸二叔丁酯（700 mg，3.21 mmol）的四氢呋喃（5 mL）溶液缓慢滴入上述反应液中，所得反应液在室温条件下再搅拌 1 小时。LC/MS 显示原料已消耗完全，在反应液中加入水（30 mL）和二氯甲烷（20 mL）使其分层。有机相用

饱和食盐水 (30 mL x 2) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥。滤液减压浓缩后得到粗品, 用硅胶柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯=100: 0 至 5: 1) 纯化得到白色固体 INT-2a (582 mg, 收率: 75.8%)。

在氮气保护下, 将化合物 INT-2a (582 mg, 2.03 mmol), 化合物
5 INT-2b (148 mg, 0.20 mmol), 联硼酸频哪醇酯 (669 mg, 2.63 mmol)
和醋酸钾 (398 mg, 4.05 mmol) 加入至二氧六环 (12 mL) 溶液中。
反应体系再用氮气反复置换 3 次后, 在 90°C 的条件下搅拌 16 小时。
LC/MS 显示原料已经消耗完毕; 反应液减压浓缩后得到粗品, 用硅
胶柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯=100: 0 至 3: 1) 纯化得到白色固体 INT-2c
10 (330 mg, 收率: 41.9%)。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ 9.78 (s, 1H),
7.85 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.60 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 2.50 (s, 3H), 1.43 (s, 9H),
1.27 (s, 12H)。

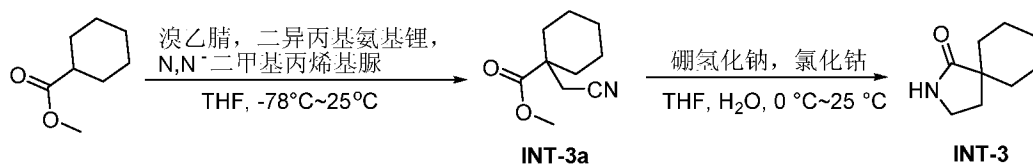
在 0°C 条件下, 双氧水 (30% w/w, 482 mg) 加入至溶有化合物
INT-2c (330 mg, 0.85 mmol) 的四氢呋喃 (3 mL) 溶液中。反应液
15 在搅拌下逐渐升至室温, 并在室温条件下搅拌 3 小时。随后, 5%亚
硫酸钠溶液 (5 mL) 加入至反应液中淬灭多余的双氧水, 并加入乙酸
乙酯 (30 mL) 和水 (25 mL)。有机相用饱和食盐水 (30 mL x 2) 洗
涤, 用无水硫酸钠干燥。滤液减压浓缩后得到粗品, 用硅胶柱层析 (石
油醚: 乙酸乙酯=100: 0 至 3: 1) 纯化得到白色固体 INT-2d (100 mg,
20 收率: 52.5%)。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ 9.30 (s, 1H), 9.22 (s,
1H), 7.36 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.06 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.43 (s,
9H)。

将碳酸铯(290 mg, 0.89 mmol)加入至溶有化合物 INT-2d(100 mg, 0.45 mmol) 和 2,4-二氯吡啶(86 mg, 0.58 mmol) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺(3 mL) 溶液中, 反应液在 65°C 条件下搅拌小时。LC/MS 显示原料已消耗完毕, 随后加入乙酸乙酯(20 mL) 和水(20 mL), 所得
5 水相进一步用乙酸乙酯(20 mL) 萃取。合并有机相用饱和食盐水(40 mL x 2) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥。滤液减压浓缩后得到粗品, 用硅胶柱层析(石油醚: 乙酸乙酯=4: 1) 纯化得到黄色固体 INT-2e(60 mg, 收率: 40%)。

将三氟乙酸(0.5 mL)加入溶有化合物 INT-2e(60 mg, 0.18 mmol) 的二氯甲烷(2 mL) 溶液中, 反应液在室温条件下搅拌 3 小时。LC/MS 显示原料已消耗完毕。反应液减压浓缩后, 加入乙酸乙酯(10 mL) 和饱和碳酸氢钠溶液(10 mL); 有机相用饱和食盐水(10 mL x 2) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥。滤液减压浓缩后得到白色固体 INT-2f(35 mg, 收率: 83.1%)。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ 8.24 (d, *J*=5.8 Hz, 1H), 7.31 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.88 (dd, *J*=5.8, 1.9 Hz, 1H),
15 6.43 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 2.06 (s, 3H)。

从化合物 INT-2f 开始, 参照化合物 INT-1 的合成, 得到白色固体化合物 INT-2。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ 8.38 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.21 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 6.93 (d, *J*=2.3 Hz, 1H),
20 6.64-6.57 (m, 1H), 6.47 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.28 (s, 3H)。MS: 282.7 [M+H]⁺。

化合物 INT-3 的制备:



在-78°C 的条件下,将二异丙基氨基锂(2M 四氢呋喃溶液,7.8 mL)滴加至溶有环己甲酸甲酯(2.0 g, 14.1 mmol)的四氢呋喃(30 mL)溶液中。反应液在-78°C 的条件下继续搅拌 1.5 小时,然后将混有溴乙腈(2.0 g, 16.9 mmol)和 N,N'-二甲基丙酰基脒(0.90 g, 7.0 mmol)的四氢呋喃(10 mL)溶液慢慢滴入。所得反应液缓慢升至室温,并在室温条件下搅拌过夜。TLC 确定原料消耗完毕,反应液用盐酸溶液(1M, 20 mL)小心淬灭,减压条件下浓缩除去大部分四氢呋喃,所得溶液用乙酸乙酯萃取(20 mL x 3)。合并有机相用饱和食盐水洗涤(50 mL x 2),无水硫酸钠干燥。滤液减压浓缩后得到粗品,用硅胶柱层析(石油醚: 乙酸乙酯=15: 1)纯化得到黄色油状物 INT-3a (1.10 g, 收率: 43%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 3.67 (s, 3H), 2.70 (s, 2H), 1.96-1.92 (m, 2H), 1.56-1.50 (m, 2H), 1.47-1.27 (m, 6H)。

在氮气保护和 0°C 条件下,硼氢化钠(1.04 g, 27.6 mmol)分批加入到化合物 INT-3a(1.0 g, 5.52 mmol)和无水氯化钴(0.36 g, 2.76 mmol)的四氢呋喃(20 mL)和水(10 mL)的混合溶液中。反应液在室温条件下搅拌过夜;随后在反应液中再次补加无水氯化钴(0.18 g, 1.38 mmol)和硼氢化钠(0.50 g, 13.8 mmol);所得反应液继续室温搅拌过夜。反应液过滤后,滤液减压浓缩,所得粗品用乙酸乙酯(100

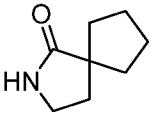
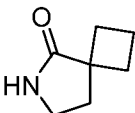
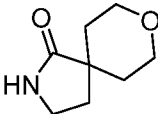
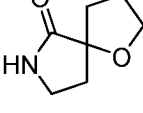
mL) 溶解, 并用饱和食盐水洗涤 (100 mL x 2), 无水硫酸钠干燥。

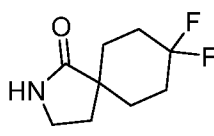
滤液减压浓缩后得到粗品, 用硅胶柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯=3: 1)

纯化得到白色固体 INT-3 (230 mg, 收率: 27%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 5.95 (br s, 1H), 3.30 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.03 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H),

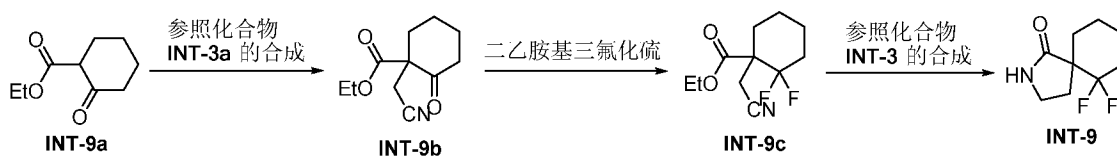
5 1.74-1.62 (m, 5H), 1.46-1.44 (m, 2H), 1.38-1.26 (m, 3H)。

参照化合物 INT-3 的制备方法, 制备得到了化合物 INT-4, INT-5, INT-6, INT-7, INT-8, 具体谱图信息如下表:

 INT-4	白色固体; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 5.60 (brs, 1H), 3.30 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 2.00 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 1.96-1.90 (m, 2H), 1.83-1.76 (m, 2H), 1.67-1.62 (m, 2H), 1.58-1.53 (m, 2H)
 INT-5	白色固体; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.21 (br s, 1H), 3.20 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 2.42-2.31 (m, 2H), 2.17 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 2.02-1.78 (m, 4H)
 INT-6	淡黄色固体; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 5.65 (s, 1H), 4.00-3.97 (m, 2H), 3.56-3.45 (m, 2H), 3.35 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 2.12 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 2.01-1.95 (m, 2H), 1.39-1.35 (m, 2H).
 INT-7	棕色固体; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 5.93 (br s, 1H), 4.06-3.98 (m, 1H), 3.97-3.93 (m, 1H), 3.45-3.39 (m, 1H), 3.29-3.23 (m, 1H), 2.30-2.08

	(m, 4H), 1.99-1.89 (m, 1H), 1.88-1.81 (m, 1H).
 INT-8	白色固体; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 7.58 (br s, 1H), 3.13 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 2.20-2.00 (m, 2H), 1.92 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 1.85-1.75 (m, 2H), 1.70-1.64 (m, 2H), 1.48-1.42 (m, 2H).

化合物 INT-9 的制备:



- 5 从化合物 INT-9a 开始, 参照化合物 INT-3a 的合成, 得到黄色油状物 INT-9b。MS: 210.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

溶有化合物 INT-9b (1.60 g, 7.65 mmol) 的二乙胺基三氟化硫 (3 mL) 溶液在室温下搅拌过夜。LC/MS 显示原料已经消耗完毕后, 将冰水 (20 mL) 缓慢滴入反应液中淬灭反应, 随后后饱和碳酸氢钠溶液调节 pH 值至 8-9, 再用乙酸乙酯 (50 mL x 3) 萃取。合并有机相用饱和食盐水洗涤 (100 mL x 2), 无水硫酸钠干燥。滤液减压浓缩后得到粗品, 用硅胶柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯=5: 1) 纯化得到无色油状物 INT-9c (1.00 g, 收率: 57%)。MS: 232.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

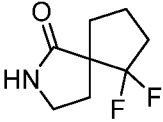
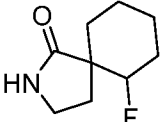
10

从化合物 INT-9c 开始, 参照化合物 INT-3 的合成, 得到淡黄色固体 INT-9。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 5.64 (br s, 1H), 3.34-3.16 (m, 2H), 2.65-2.55 (m, 1H), 2.50-2.29 (m, 1H), 1.98-1.68 (m, 5H), 1.43-1.33

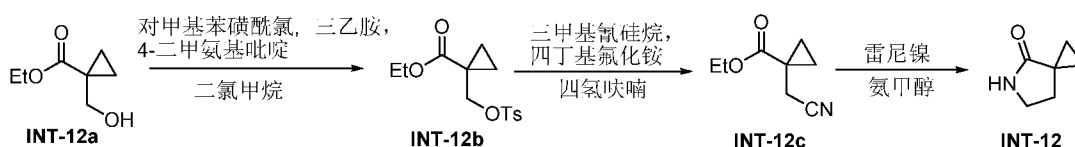
15

(m, 1H)。

参照化合物 INT-9 的制备方法, 制备得到了化合物 INT-10, INT-11, 具体谱图信息如下表:

 INT-10	淡黄色固体; ^1H NMR (CDCl_3, 400 MHz) δ 6.02 (brs, 1H), 3.43-3.37 (m, 1H), 3.32-3.27 (m, 1H), 2.64-2.41 (m, 2H), 2.30-1.98 (m, 4H), 1.81-1.62 (m, 2H); MS: 176.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$。
 INT-11	化合物 INT-9 最后一步合成过程中得到淡黄色固体; ^1H NMR (CDCl_3, 400 MHz) δ 6.11 (brs, 1H), 4.83-4.67 (m, 1H), 3.37-3.28 (m, 2H), 2.39-2.35 (m, 1H), 2.07-1.95 (m, 2H), 1.77-1.65 (m, 3H), 1.62-1.31 (m, 3H); MS: 172.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$。

5 化合物 INT-12 的制备:



对甲基苯磺酰氯 (1.11 g, 5.83 mmol) 加入到溶有化合物 INT-12a (700 mg, 4.86 mmol), 4-二甲基吡啶 (59 mg, 0.49 mmol) 和三乙胺 (1.36 mL, 9.71 mmol) 的二氯甲烷溶液 (10 mL)。所得反应液在室温条件下搅拌过夜后, TLC 显示原料已消耗完毕。在反应液中加入二氯甲烷 (20 mL) 和水 (40 mL), 有机层用饱和食盐水洗涤 (40 mL x 2), 无水硫酸钠干燥。滤液减压浓缩后得到粗品, 用硅胶柱层析 (石

油醚：乙酸乙酯=100：0 到 3：1）纯化得到无色油状物 INT-12b（1.0 g, 收率：69%）。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.78 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.49 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.97 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.17 (br s, 2H), 1.07 (t, *J* =7.0Hz, 3H), 0.99 (br s, 2H); MS: 299.4

5 [M+H]⁺。

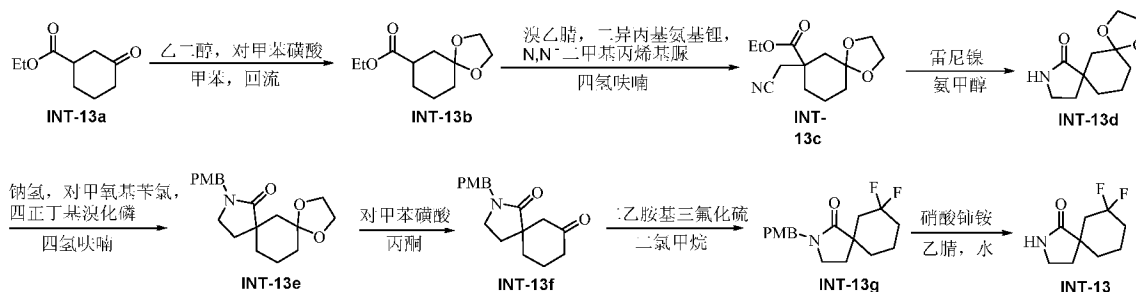
四丁基氟化铵（1 M in THF, 12.3 mL）加入到溶有化合物 INT-2b（1.22 g, 4.1 mmol）和三甲基氰硅烷（1.22 g, 12.3 mmol）的四氢呋喃溶液中。反应液在室温条件下搅拌过夜，TLC 显示原料已经消耗完毕。在反应液中加入乙酸乙酯（50 mL）和水（50 mL），有机层用饱和食

10 盐水洗涤（50 mL x 2），无水硫酸钠干燥。滤液减压浓缩后得到粗品，用硅胶柱层析（石油醚：乙酸乙酯=100：0 到 3：1）纯化得到淡黄色油状物 INT-12c（500 mg, 收率：79.8%）。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4.10 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 2.79 (s, 2H), 1.19 (br s, 2H), 1.18 (t, *J*=7.1 Hz, 3H), 1.00 (br s, 2H)。

15 雷尼镍（100 mg, 0.65 mmol）加入到溶有化合物 INT-12c（100 mg, 0.65 mmol）的氨甲醇溶液（7 M, 3 mL）。反应液在氢气（15 psi）条件下室温搅拌 48 小时。硅藻土过滤除去雷尼镍，滤液减压浓缩后得到粗品，用硅胶柱层析（二氯甲烷：甲醇=100：0 到 10：1）纯化得到白色固体 INT-12（34 mg, 收率：46.9%）。¹H NMR (500 MHz,

20 DMSO-*d*₆) δ 7.54 (s, 1H), 3.29 (t, *J*=7.1 Hz, 2H), 2.08 (t, *J*=7.1 Hz, 2H), 0.78 (br s, 2H), 0.67 (br s, 2H)。

化合物 INT-13 的制备:



将对甲苯磺酸 (57 mg, 0.30 mmol) 加入至溶有 INT-13a (1.03 g,

- 5 6.06 mmol) 和乙二醇 (0.45 g, 7.27 mmol) 的甲苯 (100 mL) 溶液中; 所得反应液在回流条件下搅拌过夜。反应液中加入 5% 碳酸氢钠水溶液 (100 mL) 和乙酸乙酯 (100 mL); 水相进一步用乙酸乙酯 (100 mL) 萃取。合并有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后用硅胶柱层析 (石油醚 : 乙酸乙酯 = 10 : 1) 得到淡黄色油状
- 10 物 INT-13b (1.09 g, 收率: 84%); MS: 215.4 [M+H]⁺

参照化合物 INT-3a 的制备方法, 通过化合物 INT-13b 制备得到淡黄色油状物 INT-13c; MS: 254.3 [M+H]⁺

- 15 参照化合物 INT-12 的制备方法, 通过化合物 INT-13c 制备得到近白色固体 INT-13d; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.23 (brs, 1H), 3.94 (s, 4H), 3.31-3.27 (m, 2H), 2.40-2.25 (m, 1H), 2.15-2.00 (m, 1H), 1.99-1.93 (m, 1H), 1.85-1.70 (m, 2H), 1.69-1.64 (m, 1H), 1.60-1.45 (m, 4H); MS:

212.4 [M+H]⁺

在 0 度条件下，将钠氢（60%w/w 在煤油中，122 mg，3.06 mmol）加入至溶有化合物 INT-13d（430 mg，2.04 mmol）的干燥四氢呋喃（10 mL）溶液中；所得混合物在室温条件下搅拌半小时。随后对甲氧基苄氯（383 mg，2.45 mmol）和四正丁基溴化磷（69 mg，0.20 mmol）加入至上述体系中，所得反应液在室温条件下搅拌过夜。反应液中加入水（50 mL）和乙酸乙酯（50 mL）；水相进一步用乙酸乙酯（50 mL）萃取。合并有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩后用硅胶柱层析（石油醚：乙酸乙酯 = 1：1）得到淡黄色油状物 INT-13e（555 mg，收率：82%）；MS: 332.2 [M+H]⁺

在室温下，将对甲苯磺酸（32 mg）加入到溶有 INT-13e（555 mg，1.68 mmol）的丙酮（10 mL）溶液中；反应液在室温条件下搅拌过夜。反应液中加入 5%碳酸氢钠水溶液（50 mL）和乙酸乙酯（50 mL）；水相进一步用乙酸乙酯（50 mL）萃取。合并有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩后用硅胶柱层析（石油醚：乙酸乙酯 = 1：1）得到无色油状物 INT-13f（444 mg，收率：92%）；MS: 288.3 [M+H]⁺

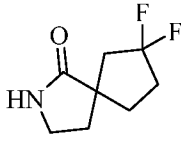
20

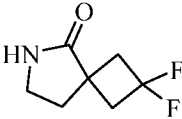
在室温条件下，将二乙胺基三氟化硫（2.49 g，15.5 mmol）加入

到溶有 INT-13f (444 mg, 1.55 mmol) 的二氯甲烷 (10 mL) 溶液中；
 反应液在室温条件下搅拌过夜。反应液中加入 5%碳酸氢钠水溶液 (50 mL) 和乙酸乙酯 (50 mL)；水相进一步用乙酸乙酯 (50 mL) 萃取。
 合并有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩后用硅胶
 5 柱层析 (石油醚 : 乙酸乙酯 = 2 : 1) 得到淡黄色油状物 INT-13g (410 mg, 收率: 86%)；MS: 310.3 [M+H]⁺

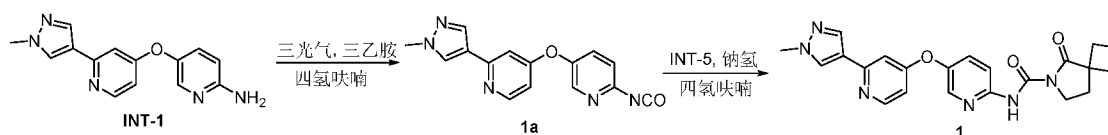
在室温条件下，将预先溶有硝酸铈铵 (3.64 g, 6.63 mmol) 的水
 (3 mL) 溶液加入溶有 INT-13g (410 mg, 1.33 mmol) 的乙腈 (15 mL)
 10 溶液中；反应液在室温条件下搅拌过夜。反应液中加入 5%碳酸氢钠
 水溶液 (50 mL) 和乙酸乙酯 (50 mL)；水相进一步用乙酸乙酯 (50 mL) 萃取。合并有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，减压
 浓缩后用硅胶柱层析 (石油醚 : 乙酸乙酯 = 2 : 1 - 0 : 1) 得到淡黄色
 固体 INT-13 (132 mg, 收率: 53%)；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.03
 15 (brs, 1H), 3.40-3.26 (m, 2H), 2.25-2.04 (m, 4H), 1.95-1.80 (m, 2H),
 1.80-1.60 (m, 4H)；MS: 190.1 [M+H]⁺

参照化合物 INT-13 的制备方法，制备得到了化合物 INT-14 和
 INT-15，具体谱图信息如下表：

 INT-14	淡黄色固体；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.07 (brs, 1H), 3.40-3.29 (m, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.43-2.27 (m,
--	---

	1H), 2.26-2.10 (m, 4H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.85-1.73 (m, 1H); MS: 176.1 [M+H] ⁺
 INT-15	淡黄色固体; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 6.18 (brs, 1H), 3.36 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.06-2.95 (m, 2H), 2.48-2.40 (m, 2H), 2.35 (t, J = 6.8 Hz, 2H); MS: 162.1 [M+H] ⁺ 。

实施例 1：化合物 1 的制备



在 0°C 条件下，将预先溶于四氢呋喃（2 mL）的三光气（95 mg，
 5 0.32 mmol）溶液缓慢滴加至化合物 INT-1（107 mg，0.40 mmol）和
 三乙胺（222 μL，1.60 mmol）的四氢呋喃（5 mL）溶液中。反应液
 在搅拌条件下逐渐升至室温，并在室温条件下继续搅拌 1 小时。
 LC/MS 显示原料已消耗完全，反应液减压浓缩后加入水（15 mL）与
 二氯甲烷与甲醇的混合溶液（15 mL，v/v=10/1）。有机相用饱和食盐
 10 水（15 mL x 2）洗涤，无水硫酸钠干燥。滤液减压浓缩后得到化合物
 1a，该化合物无需分离，直接进入下一步反应。

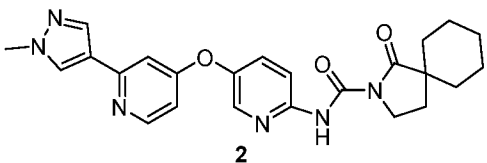
在 0°C 条件下，将钠氢（60% w/w 在煤油中；80 mg，2.0 mmol）
 加入至化合物 INT-5（50 mg，0.4 mmol）的四氢呋喃溶液中。反应液
 在搅拌条件下逐渐升至室温，并在室温条件下搅拌半小时；随后加入
 15 上段描述的预先溶于四氢呋喃（3 mL）中的化合物 1a；所得反应液

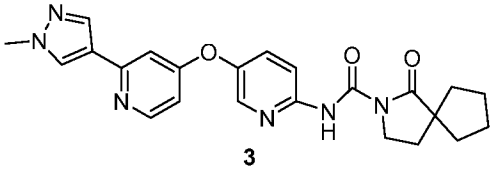
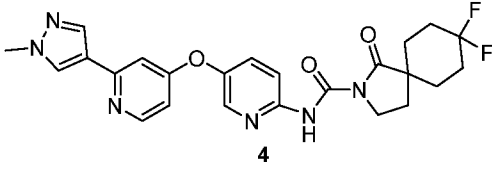
继续在室温条件下搅拌 1 小时。LC/MS 显示化合物 1a 消耗完全，加入水（0.5 mL）淬灭多余的钠氢。所得反应液在减压条件下浓缩除去绝大部分溶剂，随后加入二氯甲烷（15 mL）和水（15 mL）。有机相用饱和食盐水（15 mL x 2）洗涤，无水硫酸钠干燥。滤液减压浓缩后

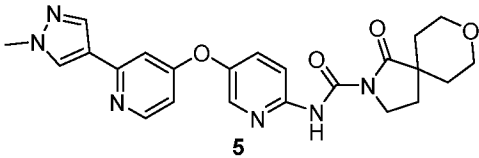
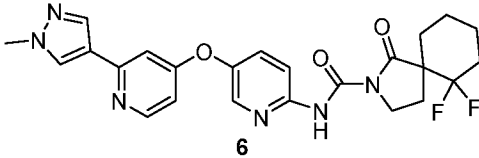
5 得到粗品，用制备薄层层析（二氯甲烷：甲醇=20：1）纯化得到白色固体 1。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ 11.09 (s, 1H), 8.37 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.07 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.78-7.72 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.70 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.69 (t, *J*=6.5 Hz, 2H), 2.40-2.25 (m, 2H), 2.18 (t, *J*=6.5 Hz, 2H), 2.05-1.85 (m,

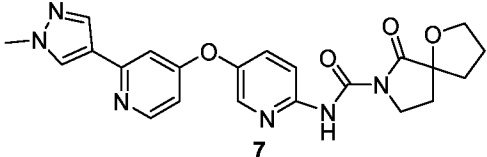
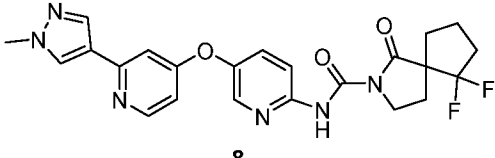
10 4H)。MS: 419.5 [M+H]⁺。

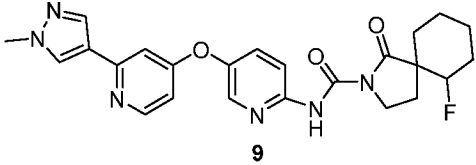
参照化合物 1 的制备方法，制备得到了化合物 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 24, 25, 26；具体谱图信息如下表：

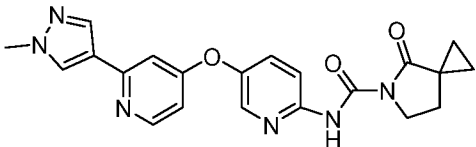
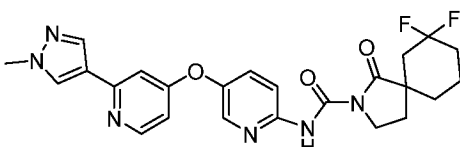
	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz) δ 11.11 (s, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> =6.0 Hz, 1H), 8.27 (d, <i>J</i> =2.5 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> =9.0 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.76 (dd, <i>J</i> =9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> =2.5 Hz, 1H), 6.70 (dd, <i>J</i> =6.0, 2.5 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.75 (t, <i>J</i> =7.0 Hz, 2H),
---	---

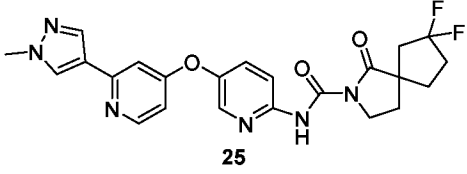
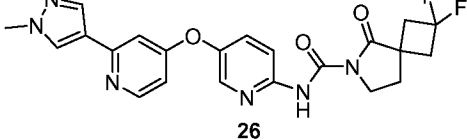
	1.96 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 1.69-1.47 (m, 6H), 1.39-1.19 (m, 4H). MS: 447.4 $[M+H]^+$.
 3	^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 11.09 (s, 1H), 8.37 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.08 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.76 (dd, $J=9.0, 3.0$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 6.69 (dd, $J=5.5, 3.0$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.75 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 1.93 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 1.90-1.82 (m, 2H), 1.75-1.64 (m, 6H). MS: 433.4 $[M+H]^+$.
 4	^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ 11.04 (s, 1H), 8.39 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.09 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.77 (dd, $J=9.0, 2.5$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 6.71 (dd, $J=5.5, 2.5$ Hz, 1H), 3.86

	(s, 3H), 3.81 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.18-2.08 (m, 2H), 2.05 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.01-1.88 (m, 2H), 1.86-1.74 (m, 4H)。MS: 483.3 [M+H] ⁺ 。
 5	¹ H NMR (CDCl ₃ , 500 MHz) δ 11.13 (s, 1H), 8.41 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.48 (dd, $J=9.0, 2.5$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.73-6.67 (m, 1H), 4.03-4.00 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.89 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.62-3.56 (m, 2H), 2.08 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.06-2.02 (m, 2H), 1.53-1.48 (m, 2H)。MS: 449.4 [M+H] ⁺ 。
 6	¹ H NMR (CDCl ₃ , 500 MHz) δ 11.12 (s, 1H), 8.44 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 8.24-8.20 (m, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.51 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.25

	(s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.80-6.74 (m, 1H), 4.03-4.00 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.95-3.91 (m, 1H), 3.86-3.80 (m, 1H), 2.68-2.58 (m, 1H), 2.51-2.38 (m, 1H), 2.13-2.01 (m, 2H), 1.92-1.80 (m, 2H), 1.75-1.60 (m, 4H)。MS: 483.5 [M+H] ⁺ 。
 7	¹ H NMR (CDCl ₃ , 500 MHz) δ 11.05 (s, 1H), 8.43 (d, <i>J</i> =5.5 Hz, 1H), 8.24-8.20 (m, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.78-6.72 (m, 1H), 4.08-4.04 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.94-3.88 (m, 1H), 3.81-3.75 (m, 1H), 2.34-2.20 (m, 3H), 2.17-2.09 (m, 1H), 2.09-2.00 (m, 1H), 2.00-1.90 (m, 1H)。MS: 435.5 [M+H] ⁺ 。
 8	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz) δ 10.92 (s, 1H), 8.40 (d, <i>J</i> =5.5 Hz, 1H), 8.31 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 1H), 8.28

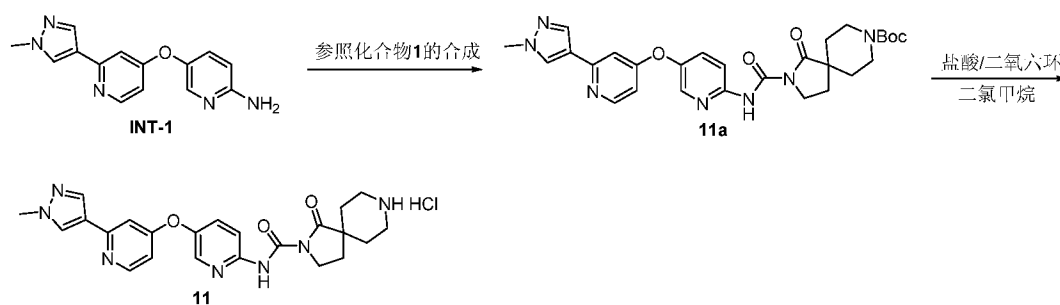
	(s, 1H), 8.10 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.80 (dd, $J=9.0, 3.0$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 6.73 (dd, $J=5.5, 2.5$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.82-3.72 (m, 2H), 2.45-2.20 (m, 4H), 2.08-2.03 (m, 1H), 1.98-1.75 (m, 3H); MS: 469.5 $[M+H]^+$.
 9	^1H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz) δ 11.06 (s, 1H), 8.41 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 8.31 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.10 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.79 (dd, $J=9.0$ Hz, 3.0 Hz, 1H), 7.26 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J=5.5, 2.0$ Hz, 1H), 4.86-4.73 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.84-3.79 (m, 2H), 2.21-2.18 (m, 1H), 2.03-1.99 (m, 1H), 1.88-1.83 (m, 1H), 1.76-1.70 (m, 1H), 1.59-1.45 (m, 3H), 1.40-1.28 (m, 2H); MS: 465.7 $[M+H]^+$.

 10	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz) δ 11.08 (s, 1H), 8.39 (d, <i>J</i> =5.6 Hz, 1H), 8.30-8.28 (m, 2H), 8.12 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.80-7.76 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.75-6.70 (m, 1H), 3.93-3.95-3.90 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.20-2.15 (m, 2H), 1.17-1.12 m, 2H), 1.10-1.05 (m, 2H); MS: 405.5 [M+H] ⁺ .
 24	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.02 (s, 1H), 8.40 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 8.30 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.79 (dd, <i>J</i> = 9.0, 2.8 Hz, 1H), 7.26 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 6.72 (dd, <i>J</i> = 5.7, 2.4 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.8-3.84 (m, 1H), 3.75-3.70 (m, 1H), 2.15-2.04 (m, 5H), 1.91-1.77 (m, 3H), 1.68-1.63 (m, 1H), 1.48-1.43 (m, 1H); MS:

	483.5 [M+H] ⁺
 25	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.99 (s, 1H), 8.40 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.11 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.79 (dd, J = 9.0, 2.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.85-3.81 (m, 1H), 3.80-3.74 (m, 1H), 2.54-2.53 (m, 1H), 2.32-2.26 (m, 3H), 2.15-2.08 (m, 3H), 2.00-1.94 (m, 1H) ; MS: 469.6 [M+H] ⁺
 26	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.98 (s, 1H), 8.40 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.11 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.79 (dd, J = 9.0, 2.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.79 (t, J = 6.9 Hz, 2H),

	3.03-2.94 (m, 2H), 2.77-2.70 (m, 2H), 2.29 (t, J = 6.8 Hz, 2H)MS: 455.6 [M+H] ⁺
--	--

实施例 2：化合物 11 的制备



从化合物 INT-1 开始，参照化合物 1 的合成，得到白色固体 11a。

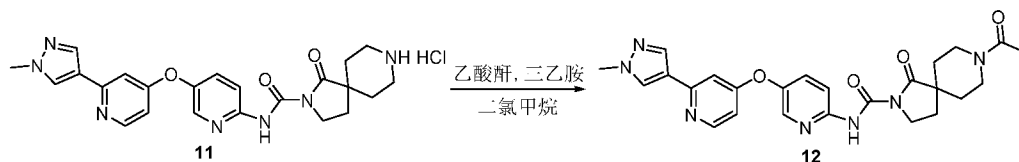
5 ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ 11.04 (s, 1H), 8.37 (d, *J*=5.7 Hz, 1H), 8.27 (d, *J*=3.0 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.08 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.76 (dd, *J*=9.0, 3.0 Hz, 1H), 7.23 (d, *J*=3.0 Hz, 1H), 6.69 (dd, *J*=5.7, 3.0 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.79 (t, *J* = 7.1 Hz, 4H), 3.07-2.92 (m, 2H), 2.03 (t, *J*=7.1 Hz, 2H), 1.65-1.53 (m, 4H), 1.40 (s, 9H); MS: 548.3 [M+H]⁺。

10 在溶有化合物 11a(350 mg, 0.64 mmol)的二氯甲烷溶液中(6 mL)加入盐酸(4 M in 二氧六环, 0.8 mL)。反应液在室温条件下搅拌 4 小时后，LC/MS 显示原料已消耗完毕。反应液减压浓缩得到白色固体 11。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.05 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.56 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.14 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.91 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.21-7.16 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.80 (t, *J*=7.0 Hz, 2H), 3.29-3.24 (m, 2H), 3.04-3.00 (m, 2H), 2.07 (t, *J*=7.0 Hz,

15

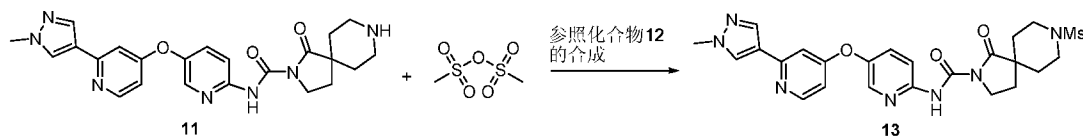
2H), 1.99-1.95 (m, 2H), 1.83-1.77 (m, 2H); MS: 448.5 [M+H]⁺。

实施例 3: 化合物 12 的制备



- 5 在溶有化合物 11 (120 mg, 0.25 mmol) 和乙酸酐 (30.4 mg, 0.30 mmol) 的二氯甲烷溶液 (5 mL) 中加入三乙胺 (50 mg, 0.50 mmol)。
- 反应液在室温条件下搅拌 4 小时, LC/MS 显示原料已经消耗完毕。
- 在反应液中加入二氯甲烷 (15 mL) 和水 (20 mL), 有机层用饱和食盐水洗涤 (20 mL x 2), 无水硫酸钠干燥。滤液减压浓缩后得到粗品,
- 10 用制备薄层层析 (二氯甲烷: 甲醇=10: 1) 纯化得到白色固体 12 (65 mg, 收率: 53%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.04 (s, 1H), 8.37 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 8.27 (br s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.07 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.76 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.69 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 4.16-4.11 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.82-3.71 (m, 3H), 3.24-3.16 (m, 1H),
- 15 2.90-2.82 (m, 1H), 2.05 (t, *J*=7.0 Hz, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.72-1.68 (m, 1H), 1.65-1.54 (m, 3H); MS: 490.4 [M+H]⁺。

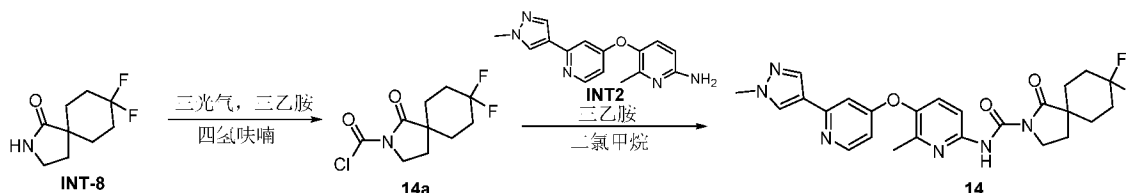
实施例 4: 化合物 13 的制备



- 20 从化合物 11 和甲磺酸酐开始, 参照化合物 12 的合成, 得到白色固

体13。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.04 (s, 1H), 8.37 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.08 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.76 (dd, $J=9.0, 3.0$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.69 (dd, $J=5.5, 2.0$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.80 (t, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.49-3.47 (m, 2H), 2.95-2.91 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.02 (t, $J=7.1$ Hz, 2H), 1.83-1.71 (m, 4H); MS: 526.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 5：化合物 14 的制备



10

在 0°C 条件下，将预先溶于四氢呋喃 (1 mL) 的三光气 (23.5 mg, 0.79 mmol) 缓慢滴入溶有化合物 INT-8 (20 mg, 0.15 mmol) 和三乙胺 (21.4 mg, 0.21 mmol) 的无水四氢呋喃 (2 mL) 溶液中。反应液在搅拌状态下逐渐升至室温，并在室温条件下搅拌 1 小时；随后进一步回流 2 小时。反应液中加入乙酸乙酯 (15 mL) 和水 (15 mL)，有机层用饱和食盐水洗涤 (20 mL x 2)，无水硫酸钠干燥。滤液减压浓缩后得到粗品化合物 14a。

将预先溶于二氯甲烷 (1 mL) 的上述粗品加入溶有化合物 INT-2 (30 mg, 0.106 mmol) 和三乙胺 (21.4 mg, 0.211 mmol) 的二氯甲烷 (3 mL) 溶液中。反应液在室温条件下搅拌 16 小时后，LC/MS 显

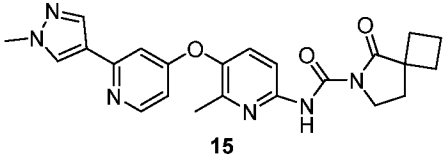
20

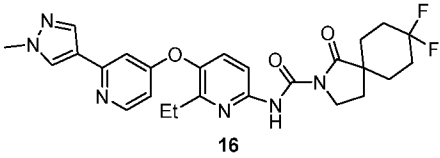
示产物为主峰。反应液中加入二氯甲烷 (15 mL) 和水 (20 mL), 有机层用饱和食盐水洗涤 (20 mL x 2), 无水硫酸钠干燥。滤液减压浓缩后得到粗品, 用制备薄层层析 (DCM: MeOH=20: 1) 纯化得到白色固体 14 (19 mg, 收率: 36.2%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ

10.98 (s, 1H), 8.40 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.93 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.68 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.25 (br s, 1H), 6.68 (br s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.80 (t, *J*=7.0 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.17-2.07 (m, 2H), 2.05 (t, *J*=7.0 Hz, 2H), 2.00-1.90 (m, 2H), 1.85-1.75 (m, 4H); MS: 497.5 [M+H]⁺。

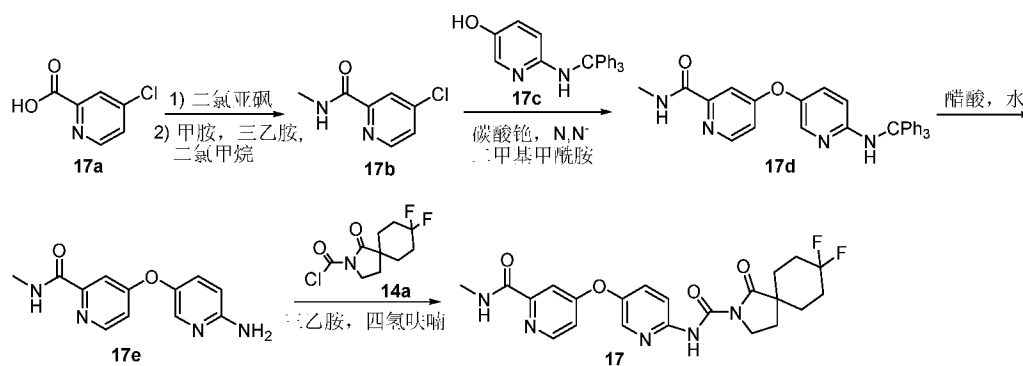
10

参照化合物 14 和 INT-2 的制备方法, 制备得到了化合物 15, 16, 具体谱图信息如下表:

 15	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz) δ 11.04 (s, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> =5.5 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> =9.0 Hz, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> =9.0 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.64-6.60 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.71 (t, <i>J</i> =6.5 Hz, 2H), 2.39-2.32 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.18 (t, <i>J</i> =6.5 Hz, 2H), 2.05-1.90 (m, 4H); MS: 433.5 [M+H] ⁺ 。
---	---

 16	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz) δ 10.99 (s, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.20 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 6.60 (dd, <i>J</i> = 5.7, 2.4 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.80 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 2.60 (q, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.12 (dd, <i>J</i> = 22.0, 13.0 Hz, 2H), 2.05 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 1.94 (dd, <i>J</i> = 28.6, 13.5 Hz, 2H), 1.80 (tdd, <i>J</i> = 17.2, 13.1, 3.8 Hz, 4H), 1.13 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H); MS: 511.3 [M+H] ⁺ .
---	--

实施例 6：化合物 17 的制备



将溶有化合物 17a (500 mg, 3.2 mmol) 的二氯亚砷 (1 mL) 溶液在 80 度条件下搅拌 3 小时; 浓缩后得到的酰氯加入至预先溶有甲胺 (118 mg, 3.8 mmol) 和三乙胺 (0.88 mL, 6.4 mmol) 的二氯甲烷 (8 mL) 溶液中。所得反应液在室温条件下搅拌 2 小时后, 减压浓缩
5 后用硅胶柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯=0 : 100 to 50 : 100) 得到黄色油状物 17b (250 mg, 收率: 46%)。

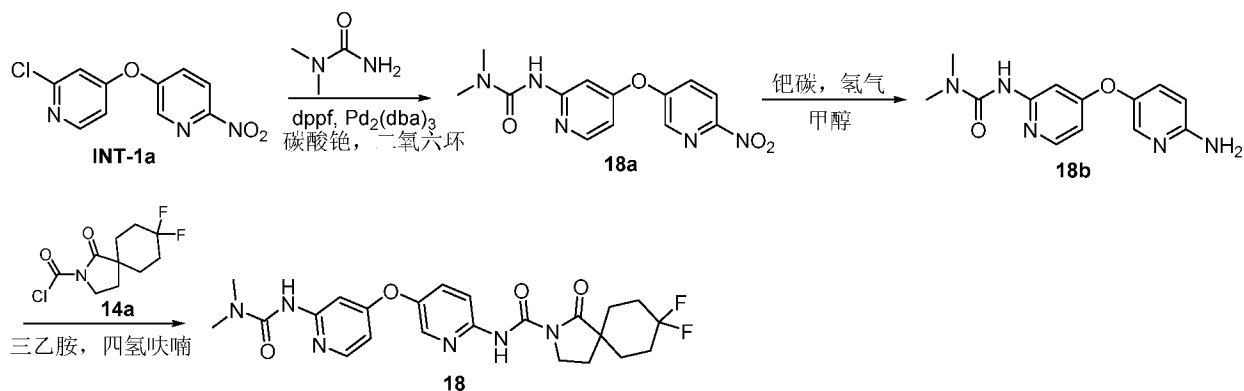
将碳酸铯 (832 mg, 2.55 mmol) 加入至预先溶有化合物 17b (218 mg, 1.28 mmol) 和化合物 17c (450 mg, 1.28 mmol) 的 N,N-二甲基
10 甲酰胺溶液 (15 mL); 所得反应液在 90 度条件下搅拌 16 小时。反应液中加入乙酸乙酯 (100 mL) 和水 (100 mL); 所得有机相用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后用硅胶柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯=0 : 100 to 50 : 100) 得到白色固体 17d (420 mg, 收率: 68%)。

15

将溶有化合物 17d (400 mg, 0.82 mmol) 的醋酸 (2 mL) 和水 (0.6 mL) 的混合溶液在 75 度条件下搅拌 2 小时。所得反应液冷却后过滤, 在滤液中加入乙酸乙酯 (40 mL), 并用 20% 氢氧化钠水溶液条件 pH 至 8; 所得有机相用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥,
20 减压浓缩后得到白色固体 17e (150 mg, 收率: 75%); MS: 245.4 [M+H]⁺

参照化合物 14 的制备方法, 由化合物 17e 和化合物 14a 得到化合物 17。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.06 (s, 1H), 8.79 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 5.6, 2.6 Hz, 1H), 3.80 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.79 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.15-2.07 (m, 2H), 2.05 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.00-1.88 (m, 2H), 1.85-1.75 (m, 4H); MS: 460.2 [M+H]⁺

10 实施例 7: 化合物 18 的制备

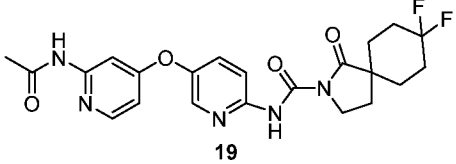


在溶有化合物 INT-1a (150 mg, 0.60 mmol) 和 N,N-二甲基脲 (105 mg, 1.20 mmol) 的二氧六环溶液 (5 mL) 中加入 dppf (33 mg, 0.06 mmol), Pd₂(dba)₃ (27 mg, 0.03 mmol) 和碳酸铯 (388 mg, 1.20 mmol); 在氮气保护下, 所得反应液在 95 度条件下搅拌 16 小时。反应液浓缩后用硅胶柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯=0:100 to 80:100) 得到黄色固体 18a (110 mg, 收率: 61%); MS: 304.4 [M+H]⁺

在氢气 (1 atm) 气氛下, 将溶有化合物 18a (88 mg, 0.29 mmol) 和 10% 钯碳 (10 mg) 的甲醇溶液 (10 mL) 在室温条件下搅拌 16 小时。反应液过滤后, 滤液减压浓缩后得到黄色固体 18b (78 mg, 收率: 98%); MS: 274.0 [M+H]⁺

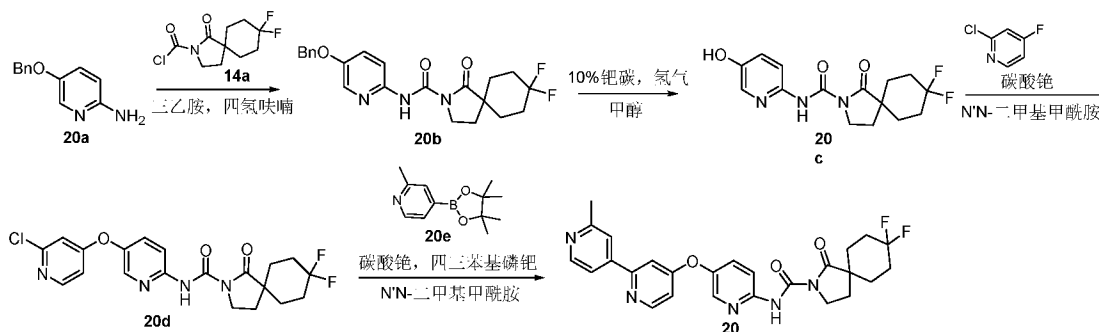
参照化合物 14 的制备方法, 由化合物 18b 和化合物 14a 得到化合物 18。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.05 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.27 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 9.0, 2.8 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.63 (dd, J = 5.7, 2.3 Hz, 1H), 3.81 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.90 (s, 6H), 2.16-2.09 (m, 2H), 2.05 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.98-1.90 (m, 2H), 1.86-1.76 (m, 4H); MS: 489.5 [M+H]⁺

参照化合物 18 的制备方法, 制备得到了化合物 19, 具体谱图信息如下表:

	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.05 (s, 1H), 10.58 (s, 1H), 8.28 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 9.0, 2.8 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 6.71 (dd,
---	--

	J = 5.7, 2.4 Hz, 1H), 3.81 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.13-2.08 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.95 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.86-1.77 (m, 5H), 1.73-1.67 (m, 1H); MS: 460.5 [M+H]⁺
--	---

实施例 8：化合物 20 的制备



参照化合物 14 的制备方法，由化合物 20a 和化合物 14a 得到黄色

5 固体化合物 20b; MS: 416.4 [M+H]⁺

在氢气 (1 atm) 气氛下，将溶有化合物 20b (2.86 g, 6.9 mmol) 和 10% 钯碳 (300 mg) 的甲醇溶液 (150 mL) 在室温条件下搅拌 16 小时。反应液过滤后，滤液减压浓缩后得到黄色固体 20c (2.20 g,

10 收率: 98%); MS: 326.4 [M+H]⁺

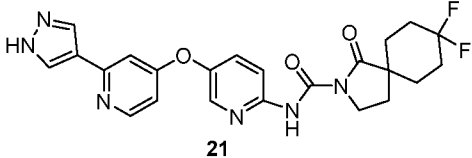
将碳酸铯 (2.58 g, 7.9 mmol) 加入至溶有化合物 20c (2.2 g, 6.1 mmol) 和 2-氯-4-氟吡啶 (841 mg, 6.4 mmol) 的 N,N'-二甲基甲酰胺

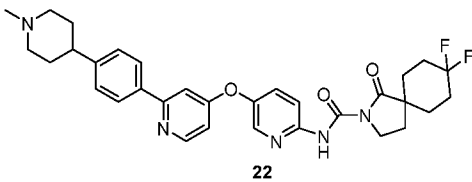
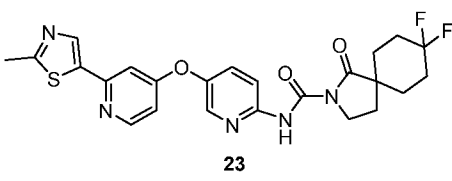
(15 mL) 中, 所得反应液在室温条件下搅拌 2 小时。反应液中加入乙酸乙酯 (150 mL) 和水 (150 mL); 所得有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后用硅胶柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯=1:1) 得到黄色固体 20d (2.1 g, 收率: 80%); MS: 436.1 [M+H]⁺

5

参照化合物 INT-1 最后一步的制备方法, 由化合物 20d 和化合物 20e 得到黄色固体 20。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.10 (s, 1H), 8.60 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 8.21 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.50 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 5.4, 2.1 Hz, 1H), 3.90 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.38-2.27 (s, 2H), 2.05-2.00 (m, 4H), 1.94-1.84 (m, 2H), 1.76-1.71 (m, 2H); MS: 494.3 [M+H]⁺

参照化合物 20 的制备方法, 从相应的商业化试剂, 制备得到了化合物 21, 22 和 23, 具体谱图信息如下表:

	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 11.09 (s, 1H), 8.46 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.25 - 8.05 (m, 4H), 7.49 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.70 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 3.90 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.38 - 2.24 (m, 2H),
---	---

	2.11 - 1.98 (m, 4H), 1.96 - 1.83 (m, 2H), 1.77 - 1.70 (m, 2H); MS: 469.7 [M+H]⁺
 22	¹H NMR (400 MHz, MeOD-<i>d</i>₄) δ 8.38 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.15-8.09 (m, 2H), 7.73 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.60 (dd, <i>J</i> = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.31-7.24 (m, 3H), 6.79 (dd, <i>J</i> = 6.0, 2.4 Hz, 1H), 3.78 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.96 (t, <i>J</i> = 11.6 Hz, 2H), 2.58-2.46 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.20-2.03 (m, 2H), 2.00 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 1.98-1.56 (m, 12H) ; MS: 576.3 [M+H]⁺
 23	¹H NMR (400 MHz, MeOD-<i>d</i>₄) δ 8.30 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.12 (dd, <i>J</i> = 5.2, 0.8 Hz, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> = 0.4 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.58 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 6.74 (dd, <i>J</i> = 6.0, 2.4 Hz, 1H), 3.78 (t,

	$J = 7.2 \text{ Hz, 2H), 2.62 (s, 3H),$ $2.16\text{-}2.03 \text{ (m, 2H), 2.00 (t, } J = 7.2 \text{ Hz,}$ $2\text{H), 1.96}\text{-}1.74 \text{ (m, 4H), 1.72}\text{-}1.64 \text{ (m,}$ $2\text{H) ; MS: 500.0 [M+H]^+}$
--	--

生物测试实施例

实施例 1: CSF1R 激酶活性测试

- 具体操作如下：设置待测化合物浓度梯度，用 DMSO 将待测化合物稀释到工作浓度。在 384 孔板中用 Echo 550 加样设备在每个孔中加入 10 nL 相应浓度的待测化合物。CSF1R 的稀释缓冲液为含有 5 mM MgCl₂, 1 mM MnCl₂, 1 mM DTT, 12.5 nM SEB 的 1XEnzymatic buffer。用此缓冲液调整 CSF1R 的浓度为 0.02ng/ul。在 384 孔板中加入 5 μL 含有 CSF1R 的缓冲液 1000g 离心 30s 后在室温下孵育 10 分钟，加入 5 μL 含有 TK-substrate-biotin (2 μM)和 ATP (8 μM)的缓冲液（配方同上），1000g 离心 30s 后室温条件下孵育 40 分钟后加入 10 μL 终止液（含有 5 μL 浓度为 250 nM Sa-XL665 和 5 μL TK-antibody-Cryptate），孵育 60 分钟后用 Envision 2104 plate reader 检测在 620 nm（Cryptate）和 665 nm（XL665）的荧光信号，得到比率（665/620 nm）。每个点的抑制率通过下述公式得到：

% Inhibition is calculated as follow:

$$\% \text{ Inhibition} = \left[1 - \frac{\text{Ratio}_{\text{compound}} - \text{Ratio}_{\text{positive}}}{\text{Ratio}_{\text{vehicle}} - \text{Ratio}_{\text{positive}}} \right] * 100$$

其中, ~~Ratio_{positive}~~ 为实验的阳性对照无; ~~Ratio_{max}~~ 为 0.1% DMSO 的测试值。以化合物浓度和抑制率为横纵坐标, 绘制曲线, 使用 Graphpad 5.0 软件拟合曲线并计算 IC₅₀。

c-Kit, PDGFR α , PDGFR β , FLT-3 激酶活性测试

- 5 采用 Caliper 迁移率变动检测技术 (Caliper mobility shift assay) 测定 c-Kit, PDGFR α , PDGFR β , FLT-3 激酶活性。其中, c-Kit 来源于 Eurofins(cat#: 14-559M); PDGFR α 来源于 BPS(cat#: 40260); PDGFR β 来源于 Invitrogen(cat#: PR4465B); FLT-3 来源于 Carna(cat#: 08-154); 多肽底物 P2 由 GL Biochem 提供 (cat#: 112394), 作为 FLT-3 激酶的
- 10 底物; 多肽底物 P22 由 GL Biochem 提供 (cat#: 112393), 作为 c-Kit, PDGFR α , PDGFR β 激酶的底物。

实验过程中的激酶及其对应的底物 (ATP 和多肽底物 P2 或 P22) 的最终浓度如下表:

c-Kit: 10 nM	PDGFR α : 3.5 nM	PDGFR β : 5.0 nM	FLT-3: 0.9 nM
底物: 6 μ M	底物: 134 μ M	底物: 54 μ M	底物: 97 μ M

15

在 384 孔板中加入 5 μ L 的 5 倍反应终浓度的化合物(10% DMSO)。加入 10 μ L 的 2.5 倍酶溶液后在室温下孵育 10 分钟, 再加入 10 μ L 的 2.5 倍底物 (ATP 和多肽底物, P2 或者 P22)。28°C 下孵育 60 分钟

- 后加入 25 μ L 终止液终止反应。Caliper EZ Reader II (Caliper Life Sciences)上读取转化率数据。把转化率转化成抑制率数据（%抑制率 = (max-样品转化率) / (max-min) x100）。其中 max 是指 DMSO 对照的转化率，min 是指无酶活对照的转化率。以化合物浓度和抑制率
- 5 为横纵坐标绘制曲线，使用 XLFit excel add-in version4.3.1 软件拟合曲线并计算 IC₅₀。

实施例中所列化合物对于 CSF1R, c-Kit, PDGFR α , PDGFR β 和 FLT-3 的活性结果：

化合物编号	CSF1R IC ₅₀ (nM)	c-Kit IC ₅₀ (nM)	PDGFR α IC ₅₀ (nM)	PDGFR β IC ₅₀ (nM)	FLT-3 IC ₅₀ (nM)
1	0.66	3.5	101	2855	>10000
2	6.2	5.4		1575	
3	1.1	2.6		1625	
4	8.5	16	40	783	>10000
5	9.1				
6	5.4				
7	2.7				
8	2.3				
9	2.1				
10	0.55				
11	300				

12	171				
13	25				
14	6.2	17	198	>10000	>10000
15	1.2	29	512	>10000	>10000
16	6.4				
17	6.5				
18	4.7	8.4	65	343	8632
19	5.4	11	121	719	>10000
20	5.9	24.7	64.6	8437	
21	2.8	10.1	43	7447	
22	6.7				
23	5.3				
24	4.8	20	93		
25	2.0	5.0	62		
26	1.4	4.5	42	2808	>10000

实施例 2：化合物对 FMS 磷酸化抑制性实验（ELISA 实验）

- 用 DMSO 溶液设置待测化合物的浓度梯度，用含 10%灭活血清
- 5 （cat#:1707125, BI）的 RPMI1640（cat#:01-100-1ACS, BI）按照 1:500 对待测化合物进行稀释。收获 THP-1 细胞，调整细胞密度为 2×10^6

cells/ml。取 500 μ L 细胞悬液与上述稀释好的化合物按照 1:1 混匀后铺入 24 孔板 (cat#:3524, costar) 中。将培养板置于细胞培养箱中孵育 4 小时, 孵育条件为: 温度 37°C, 5% CO₂, 湿度 95%。孵育完成后, 用含 10%灭活血清的 RPMI1640 将重组人 MCSF(cat#:216-MC, R&D Systems)进行稀释, 使其终浓度为 100ng/ml。将稀释好的重组人 MCSF 以每孔 100 μ L 加入 24 孔板中, 迅速混匀后置于培养箱中孵育 4 分钟, 孵育条件为: 温度 37°C, 5% CO₂, 湿度 95%。孵育完成后按照磷酸化 CSF1R 检测试剂盒(cat#: DYC3268, R&D Systems)中建议的方法进行蛋白提取和 ELISA 实验。酶标仪读取数据后计算待测化合物抑制率, 使用 GraphPad Prism 作图并计算待测化合物的 EC₅₀。

化合物编号	FMS EC ₅₀ (nM)
BLZ-945	182
1	3.5
4	15.5
10	4.0
14	118
26	9.0

实施例 3: 化合物在小鼠结肠癌 MC38 细胞株同种移植 C57BL/6 小鼠动物模型中的抗肿瘤作用

实验动物: C57BL/6 小鼠, 雌性, 6-8 周 (肿瘤细胞接种时的小鼠

周龄), 体重 18-22g。购自上海灵畅生物科技有限公司, 动物合格证编号: 2013001832351。饲养环境: SPF 级。

称取一定量药物, 加 0.5%甲基纤维素水溶液配置成 0.24, 0.8 和 2.4 mg/mL 无色澄清透明液体或者均匀分散的悬浊液。对应给药剂量均分别为 2.4, 8.0 和 24 mg/kg, 给药体积为 10 mL/kg。

MC38 细胞培养在含 10% 胎牛血清的 DMEM 培养液中。收集指数生长期的 MC38 细胞, PBS 重悬至适合浓度用于 C57BL/6 小鼠皮下肿瘤接种。

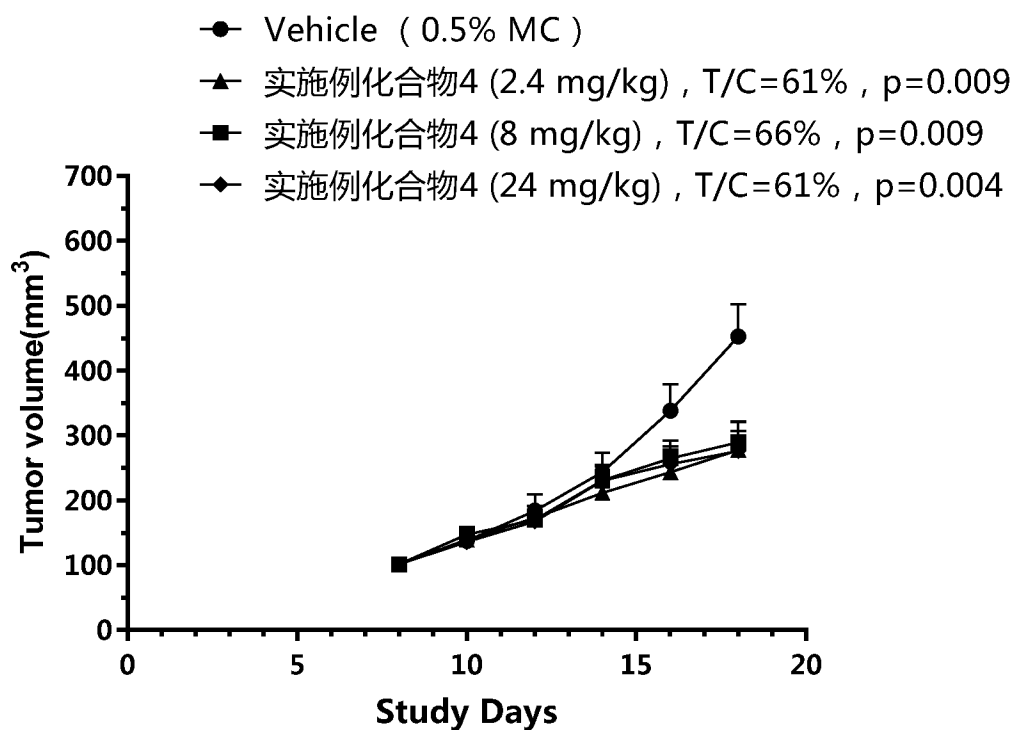
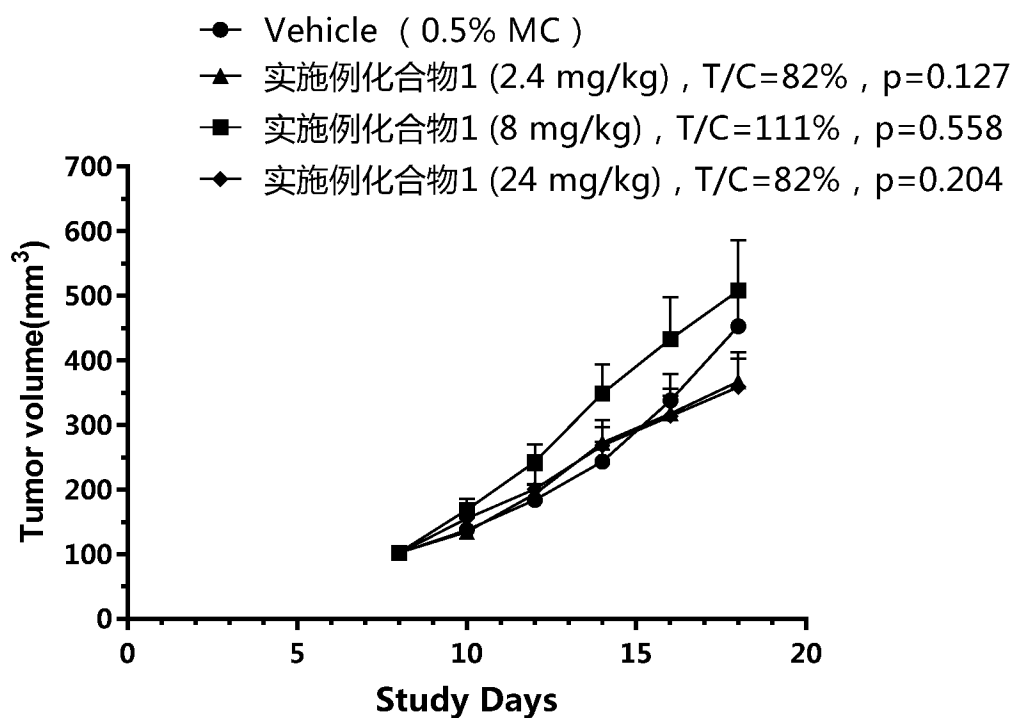
实验小鼠于右侧背部皮下接种 1×10^6 MC38 细胞, 细胞重悬 PBS 中 (0.1ml/只), 定期观察肿瘤生长情况, 待肿瘤生长至平均体积 101mm³ 时根据肿瘤大小和小鼠体重随机分组给药。给药频率为一天两次; 肿瘤大小每隔一天测试一次。

T/C % 为相对肿瘤增值率, 即在某一时间点, 治疗组和对照组相对肿瘤体积的百分比值。T 和 C 分别为治疗组和对照组在某一特定时间点的相对肿瘤体积 (RTV)。

所有实验结果以平均瘤体积 $\pm$ SEM (平均标准误差) 表示。不同组间的统计分析选择最佳药物治疗点 (通常是在最后一次给药后)。用独立样本 T 检验方法比较治疗组相对肿瘤体积和瘤重与对照组相比有无显著性差异。所有的数据均用 SPSS 18.0 进行分析。p < 0.05 为具有显著性差异。

受试化合物的药效结果如图 1-2 所示。

受试化合物的药效结果如下图所示:



药代动力学评价

以小鼠为受试动物，应用 LC/MS/MS 法测定了小鼠灌胃给予实施例 1 化合物，实施例 2 化合物，实施例 3 化合物，实施例 4 化合物，
5 实施例 10 化合物，实施例 14 化合物，实施例 26 化合物后不同时刻血浆中的药物浓度。研究本发明化合物在小鼠体内的药代动力学行为，评价其药动学特征。

试验动物为 CD-1 小鼠，购自上海斯莱克实验动物有限公司。

称取一定量药物，加 5%体积的 DMSO 或者 DMAc，5%体积的
10 PEG400 和 90%体积的生理盐水配置成 1.0 mg/mL 无色澄清透明液体或者均匀分散的悬浊液。

CD-1 小鼠禁食过夜后灌胃给药，给药剂量均为 10 mg/kg，给药体积为 10 mL/kg。

小鼠灌胃于给药前及给药后 0.25，0.5，1.0，2.0，4.0，6.0，8.0，
15 24.0 小时采血 0.1 mL，置于 K2-EDTA 抗凝管中，3500 转/分钟离心 10 分钟分离血浆，于-20°C 保存。

测定不同浓度的药物灌胃给药后小鼠血浆中的待测化合物含量：
取给药后各时刻的小鼠血浆 20 uL，加入内标容纳也普萘洛尔，甲苯磺丁脲（各 100 ng/mL）的乙腈溶液 200 uL，涡旋混合 5 分钟，离心
20 12 分钟（4000 转/分钟），血浆样品取上清液 5 uL 进行 LC/MS/MS 分析。

本发明化合物的药代动力学参数如下：

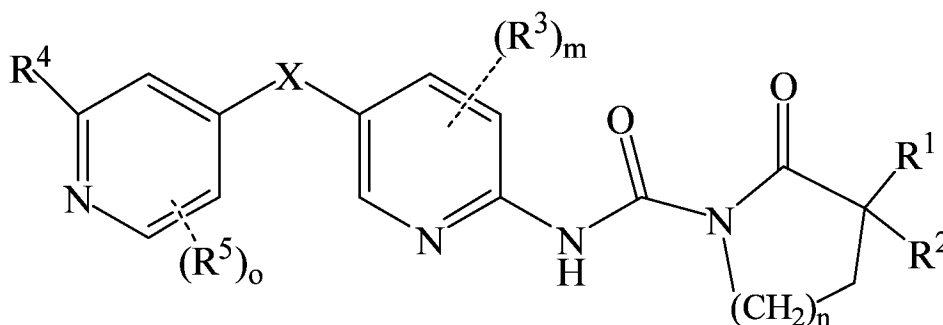
化合物编号	血药浓度	曲线面积	半衰期	生物利用度
	C _{max} (ug/mL)	AUC (ug/mL/h)	T _{1/2} (h)	F%
1	3.39	26.6	2.73	100%
2	0.86	6.1	3.14	71.5%
3	3.20	15.8	3.30	89.5%
4	5.27	38.8	2.64	100%
10	2.24	21.3	5.18	64.0%
14	1.40	20.3	5.91	67.3%
26	4.49	48.3	6.72	79.0%

以上所述仅是本发明的一些优选实施方式，应当指出，对于本技术领域的普通技术人员来说，在不脱离本发明技术原理的前提下，还可以做出若干改进和润饰，这些改进和润饰也应视为在本发明的保护

5 范围内。

权 利 要 求

1、一种式 I 结构的化合物或其药学可接受的盐、溶剂化物、水合物、立体异构体、立体异构体混合物或立体异构体外消旋混合物：



式I

其中，X 表示 $\text{CR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{a}'}$ 、 $\text{—}\overset{\text{NR}^{\text{a}}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}\text{—}$ 、 NR^{a} 、 —C(O)— 、 O 、 S 、 S(O) 、 S(O)_2 ； R^1 和 R^2 以及与之相连的碳原子共同环合成为饱和或不饱和的 3-12 元环烷基或杂环烷基，所述的杂环烷基中至少含有一个选自 O 、 N 和 S 原子的杂原子，所述环烷基或者杂环烷基可以任意地被 0、1、2、3 或 4 个各自独立地选自下述 R^6 的取代基所取代：卤素、羟基、 $\text{C}_1\text{—C}_8$ 烷基、 $\text{C}_3\text{—C}_8$ 环烷基、 $\text{C}_3\text{—C}_8$ 杂环烷基、 $\text{C}_2\text{—C}_8$ 烯基、 $\text{C}_2\text{—C}_8$ 炔基、 $\text{C}_1\text{—C}_8$ 卤代烷基、 $\text{C}_1\text{—C}_8$ 烷氧基、 $\text{C}_1\text{—C}_8$ 卤代烷氧基、 $\text{C}_3\text{—C}_8$ 环烷氧基、 $\text{C}_3\text{—C}_8$ 杂环烷氧基、 $\text{—S—(C}_1\text{—C}_8\text{)烷基}$ 、 $\text{—S—C}_3\text{—C}_8$ 环烷基、 $\text{—S—C}_3\text{—C}_8$ 杂环烷基、氰基、硝基、 $\text{—(C}_0\text{—C}_8\text{)烷基—NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{a}'}$ 、 —C=NR^{a} 、 —O—Cy_1 、 $\text{—O—(C}_0\text{—C}_8\text{)烷基—Cy}_1$ 、 $\text{—(C}_2\text{—C}_8\text{)链烯基—Cy}_1$ 、 $\text{—(C}_2\text{—C}_8\text{)链炔基—Cy}_1$ 、 $\text{—C(O)OR}^{\text{a}}$ 、 —C(O)R^{a} 、 $\text{—O—C(O)R}^{\text{a}}$ 、 $\text{—C(O)—NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{a}'}$ 、 $\text{—NR}^{\text{a}}\text{—C(O)—R}^{\text{a}}$ 、 $\text{—NR}^{\text{a}}\text{—C(O)—OR}^{\text{a}}$ 、 $\text{—(C}_1\text{—C}_8\text{)烷基—NR}^{\text{a}}\text{—C(O)R}^{\text{a}}$ 、 $\text{—SO}_2\text{—NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{a}'}$ 和 $\text{—SO}_2\text{R}^{\text{a}}$ ；

R^3 和 R^5 分别独立地表示氢、卤素、 $\text{C}_1\text{—C}_8$ 烷基、 $\text{C}_1\text{—C}_8$ 烷氧基、

C₃-C₈ 环烷基、C₃-C₈ 杂环烷基、卤代 C₁-C₈ 烷基、羟基、氨基、硝基、氰基、-C(O)OR^a、-O-C(O)R^a、-C(O)-NR^aR^{a'}、-NR^a-C(O)-R^a、-NR^a-C(O)-OR^a、-(C₁-C₈)烷基-NR^a-C(O)R^a、-SO₂-NR^aR^{a'}或-SO₂R^a;

R⁴ 表示 Cy₂、-NHC(O)R^a、-NHC(O)NR^aR^{a'}、-C(O)R^a、-C(O)NR^aR^{a'}、-S(O)₂R^a、-S(O)₂NR^aR^{a'}、NHS(O)₂R^a或-NHS(O)₂NR^aR^{a'};

其中, Cy₁ 和 Cy₂ 分别独立地表示被 0、1、2、3 或 4 个取代基独立取代的 5-12 元环, 优选为 5-12 元芳基或 5-12 元杂芳基; 更优选为 5-6 元芳基或 5-6 元杂芳基, 其中所述的取代基为卤素、C₁-C₈ 烷基、C₁-C₈ 烷氧基、C₃-C₉ 环烷基、C₃-C₉ 杂环烷基、卤代 C₁-C₈ 烷基、羟基、硝基、氰基、-C(O)OR^a、-O-C(O)R^a、-C(O)-NR^aR^{a'}、-NR^a-C(O)-R^a、-NR^a-C(O)-OR^a、-(C₁-C₈)烷基-NR^a-C(O)R^a、-SO₂-NR^aR^{a'}和-SO₂R^a;

其中, 所述的 R^a、R^{a'}独立地表示氢、C₁-C₈ 烷基、C₃-C₉ 环烷基、羟基、卤素、氨基、C₁-C₈ 卤代烷基、C₁-C₈ 烷基氨基、二 C₁-C₈ 烷基氨基或者 R^a、R^{a'}和与之相连的原子环合成为 3-9 元环烷基或者杂环烷基, 优选为氢、C₁-C₈ 烷基或 C₃-C₈ 环烷基;

n 为 1、2 或 3, 优选为 1; m 和 o 分别独立地表示 0、1、2 或 3,

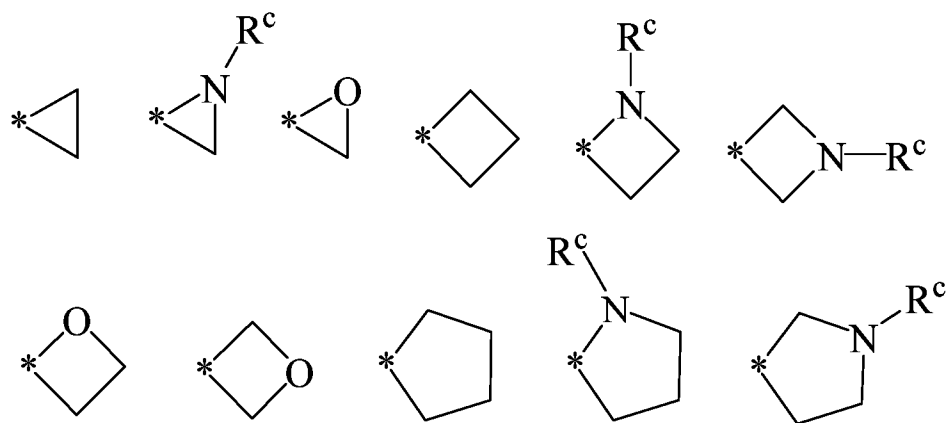
对于上述所定义的烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基, 其可以进一步的被选自下述的取代基所取代: C₁-C₈ 烷基、C₂-C₈ 烯基、C₂-C₈ 炔基、C₃-C₈ 环烷基、5-12 元芳基、5-12 元杂芳基、C₁-C₈ 卤代烷基、C₁-C₈ 烷氧基、C₁-C₈ 烷基硫基、卤素、羟基、氰基、磺酸基和硝基;

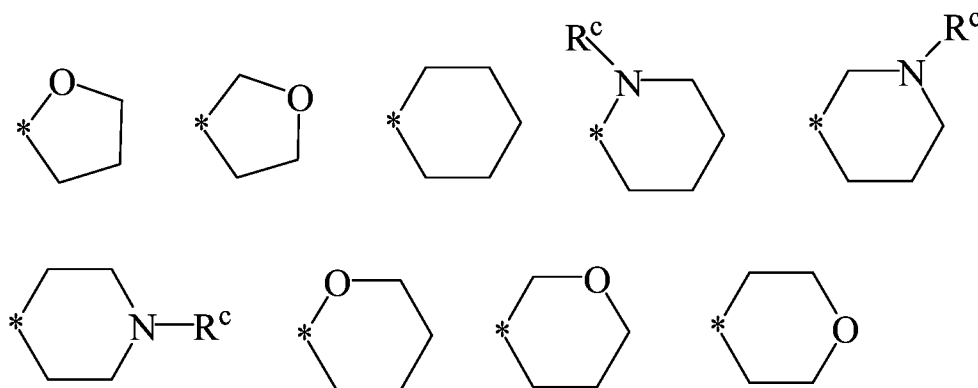
对于上述所定义的取代基中, 在不同的取代基中 R^a 或者 R^{a'}均具

有各自地独立的定义。

2、如权利要求 1 所述的化合物或其药学可接受的盐、溶剂化物、水合物、立体异构体、立体异构体混合物或立体异构体外消旋混合物，其中， R^1 、 R^2 和与之相连的碳原子共同环合成为饱和或不饱和的 3-6 元环烷基或杂环烷基，所述的杂环烷基中至少含有一个选自 O、N 和 S 原子的杂原子，该环烷基或杂环烷基可以任意地被 0、1、2、3 或 4 个各自独立地选自下述 R^6 的取代基所取代，其中 R^6 如上述权利要求 1 所定义。

3、如权利要求 1 所述的化合物或其药学可接受的盐、溶剂化物、水合物、立体异构体、立体异构体混合物或立体异构体外消旋混合物，其中， R^1 、 R^2 和与之相连的碳原子共同形成的环选自如下结构：





其中, R^c 选自氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_8 环烷基、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)-NR^aR^{a'}$ 、 $-SO_2-NR^aR^{a'}$ 和 $-SO_2R^a$; * 表示 R^1 和 R^2 以及与之相连的碳原子的结合位点, 并且上述基团可以任选地被 0、1、2、3、4 个各自独立地选自下述 R^6 的取代基所取代, 其中 R^a 、 $R^{a'}$ 以及 R^6 具有如权利要求 1 或 2 所定义。

4、如权利要求 1-3 任一项所述的化合物或其药学可接受的盐、溶剂化物、水合物、立体异构体、立体异构体混合物或立体异构体外消旋混合物, 其中 X 选自 $CR^aR^{a'}$ 、 NR^a 、O 和 S, 优选为 O; 其中, R^a 、 $R^{a'}$ 选自氢、 C_1 - C_8 烷基、 C_3 - C_8 环烷基、羟基、卤素、 C_1 - C_8 卤代烷基、 C_1 - C_8 烷基氨基、二 C_1 - C_8 烷基氨基, 或者 R^a 、 $R^{a'}$ 以及与之相连的原子环合成为 3-9 元环烷基或者杂环烷基, 优选为氢、卤素或 C_1 - C_8 烷基。

5、如权利要求 1-4 任一项所述的化合物或其药学可接受的盐、溶剂化物、水合物、立体异构体、立体异构体混合物或立体异构体外消旋混合物, 其中, R^4 优选为 Cy_2 、 $-NHC(O)R^a$ 、 $-C(O)NR^aR^{a'}$ 或 $-NHC(O)NR^aR^{a'}$, 其中 Cy_2 、 R^a 、 $R^{a'}$ 如上述权利要求 1-4 任一项所定义。

6、如权利要求 1-5 任一项所述的化合物或其药学可接受的盐、溶剂化物、水合物、立体异构体、立体异构体混合物或立体异构体外消旋混合物，其中， Cy_2 选自苯基、吡啶基、吡嗪基、环丙基、环戊基、环己基、呋喃基、噻唑基、哌啶基、哌嗪基、噁唑基、咪唑基和噻吩基；其中 Cy_2 更优选为吡唑基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、苯基和吡啶基；并且所述 Cy_2 可以任选地被 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 烷氧基、 C_3 - C_9 环烷基、 C_3 - C_9 杂环基、 C_1 - C_8 卤代烷基、卤素、氰基、磺酸基、硝基或羟基所取代。

7、如权利要求 1-6 任一项所述的化合物或其药学可接受的盐、溶剂化物、水合物、立体异构体、立体异构体混合物或立体异构体外消旋混合物，其中， R^a 和 $R^{a'}$ 优选为氢、卤素或 C_1 - C_8 烷基。

8、如权利要求 1-7 任一项所述的化合物或其药学可接受的盐、溶剂化物、水合物、立体异构体、立体异构体混合物或立体异构体外消旋混合物，其中所述化合物具有选自以下的结构：

编号	结构	编号	结构
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	

9		10	
11		12	
13		14	
15		16	
17		18	
19		20	
21		22	
23		24	
25		26	
27		28	

29		30	
31		32	
33		34	
35		36	
37		38	
39		40	
41		42	
43		44	
45		46	
47		48	
49		50	

51		52	
53		54	
55		56	
57		58	
59		60	
61		62	
63		64	
65		66	
67		68	
69		70	
71		72	

73		74	
75		76	
77		78	
79		80	
81		82	
83		84	
85		86	
87		88	
89		90	

9、一种药物组合物其包含权利要求 1-8 任意一项所述的化合物或其药学可接受的盐、溶剂化物、水合物、立体异构体、立体异构体混合物或立体异构体外消旋混合物，以及药学上可接受的载体。

10、如权利要求 9 所述的药物组合物或者药物制剂，其进一步包含另外的治疗剂和/或免疫检查点抑制剂，所述另外的治疗剂优选地选自苯丁酸氮芥、美法仑、环磷酰胺、异环磷酰胺、白消安、卡莫司汀、洛莫司汀、链脲佐菌素、顺铂、卡铂、奥沙利铂、达卡巴嗪、替莫唑胺、丙卡巴肼、甲氨蝶呤、氟尿嘧啶、阿糖胞苷、吉西他滨、巯基嘌呤、氟达拉滨、长春碱、长春新碱、长春瑞滨、紫杉醇、多西紫杉醇、拓扑替康、伊立替康、依托泊苷、曲贝替定、更生霉素、多柔比星、表柔比星、道诺霉素、米托蒽醌、博来霉素、丝裂霉素 C、伊沙匹隆、他莫昔芬、氟他胺、戈那瑞林类似物、甲地孕酮、强的松、地塞米松、甲泼尼龙、沙利度胺、干扰素 α 、亚叶酸钙、西罗莫司、西罗莫司脂化物、依维莫司、阿法替尼、alisertib、amuvatinib、阿帕替尼、阿西替尼、硼替佐米、波舒替尼、布立尼布、卡博替尼、西地尼布、crenolanib、克卓替尼、达拉菲尼、达可替尼、达努塞替、达沙替尼、多维替尼、厄洛替尼、foretinib、ganetespib、吉非替尼、依鲁替尼、埃克替尼、伊马替尼、iniparib、拉帕替尼、lenvatinib、linifanib、linsitinib、马赛替尼、mometotinib、莫替沙尼、来那替尼、尼罗替尼、niraparib、oprozomib、olaparib、帕唑帕尼、pictilisib、普纳替尼、quizartinib、瑞格菲尼、rigosertib、rucaparib、鲁索利替尼、塞卡替尼、saridegib、索拉非尼、舒尼替尼、替拉替尼、tivantinib、替沃扎尼、托法替尼、曲美替尼、凡德他尼、维利帕尼、威罗菲尼、维莫德吉、volasertib、阿仑单抗、贝伐单抗、贝伦妥单抗维多汀、卡妥索单抗、西妥昔单抗、地诺单抗、吉妥珠单抗、伊匹单抗、尼妥珠单抗、奥法木单抗、帕尼

单抗、利妥昔单抗、托西莫单抗、曲妥珠单抗 IDO 抑制剂、抗 PD-1 抗体、抗 PD-L1 抗体、LAG3 抗体、TIM-3 抗体及抗 CTLA-4 抗体。

11、如权利要求 1-8 任一项所述的化合物或其药学可接受的盐、溶剂化物、水合物、立体异构体、立体异构体混合物或立体异构体外消旋混合物或者如权利要求 9-10 任一项所述的药物组合物在制备用于通过抑制 CSF1R 来预防和/或治疗肿瘤、癌症、病毒感染、器官移植排斥、神经退行性疾病、注意力相关疾病或自身免疫性疾病的药物中的应用。

12、如权利要求 11 所述的用途，其中，所述肿瘤或癌症选自皮肤癌、膀胱癌、卵巢癌、乳腺癌、胃癌、胰腺癌、前列腺癌、结肠癌、肺癌、骨癌、脑癌、神经细胞瘤、直肠癌、结肠癌、家族性腺瘤性息肉性癌、遗传性非息肉性结直肠癌、食管癌、唇癌、喉癌、下咽癌、舌癌、唾液腺癌、胃癌、腺癌、甲状腺髓样癌、乳头状甲状腺癌、肾癌、肾实质癌、卵巢癌、宫颈癌、子宫体癌、子宫内膜癌、绒毛膜癌、胰腺癌、前列腺癌、睾丸癌、泌尿癌、黑素瘤、脑肿瘤诸如成胶质细胞瘤、星形细胞瘤、脑膜瘤、成神经管细胞瘤和外周神经外胚层肿瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、急性淋巴性白血病(ALL)、慢性淋巴性白血病(CLL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性粒细胞白血病(CML)、成人 T 细胞白血病淋巴瘤、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)、肝细胞癌、胆囊癌、支气管癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、多发性骨髓瘤、基底细胞瘤、畸胎瘤、成视网膜细胞瘤、脉络膜黑素瘤、精原细胞瘤、横纹肌肉瘤、颅咽管瘤、骨肉瘤、软骨肉瘤、

肌肉瘤、脂肪肉瘤、纤维肉瘤、尤因肉瘤或浆细胞瘤。

13、一种预防和/或治疗肿瘤、癌症、病毒感染、器官移植排斥、神经退行性疾病、注意力相关疾病或自身免疫性疾病的方法，其包括向有此需要的哺乳动物施用权利要求 1-8 所述的化合物或其药学可接受的盐、溶剂化物、水合物、立体异构体、立体异构体混合物或立体异构体外消旋混合物或权利要求 9-10 所述的药物组合物。

14、一种抑制 CSF1R 的方法，其包括使权利要求 1-8 任一项的化合物或其药学可接受的盐、溶剂化物、水合物、立体异构体、立体异构体混合物或立体异构体外消旋混合物或者权利要求 9 或 10 所述的药物组合物或药物制剂暴露于所述 CSF1R。

15、一种预防和/或治疗可通过抑制 CSF1R 预防和/或治疗之疾病的方法，其包括向有此需要的对象施用权利要求 1-8 任一项的化合物或其药学可接受的盐、溶剂化物、水合物、立体异构体、立体异构体混合物或立体异构体外消旋混合物或者权利要求 9 或 10 所述的药物组合物或药物制剂。

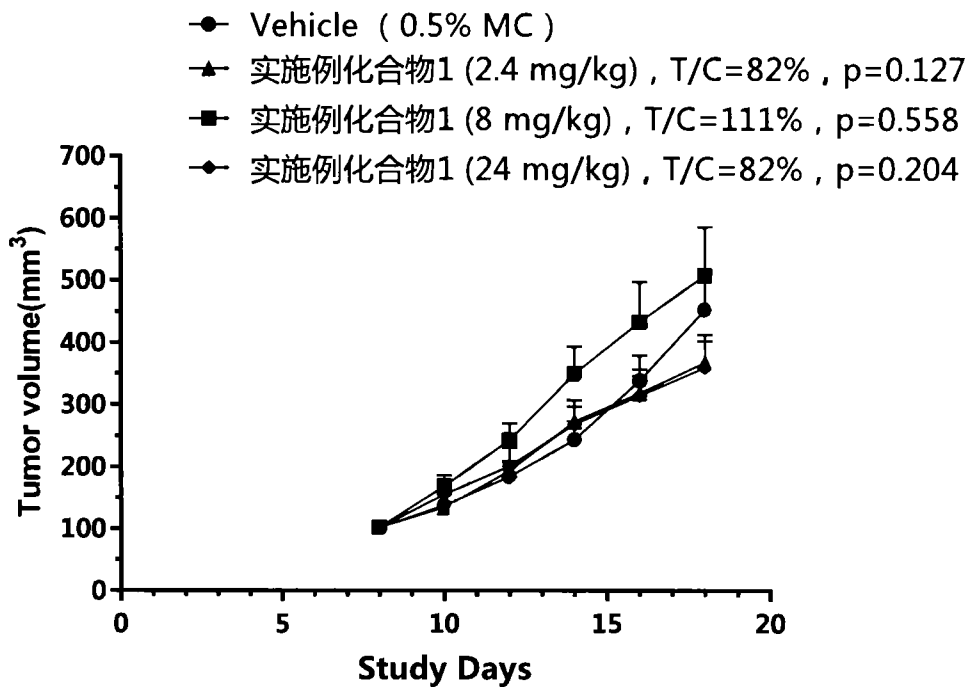


图 1

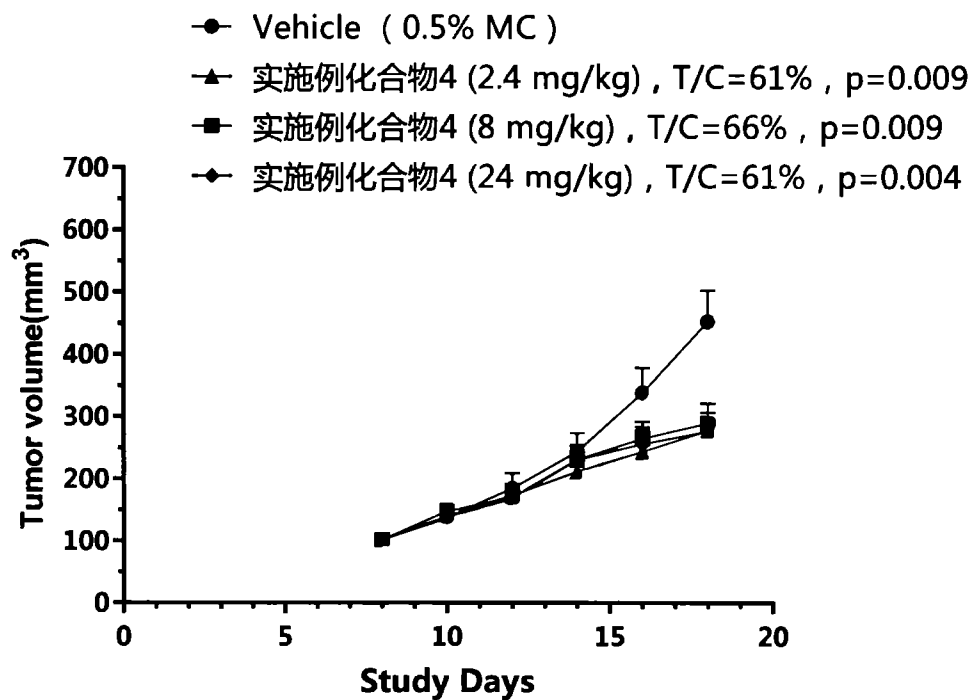


图 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2019/088221

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 401/14(2006.01)i; C07D 413/14(2006.01)i; C07D 417/14(2006.01)i; A61K 31/4439(2006.01)i; A61K 31/497(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 37/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D 401, C07D 413, C07D 417, A61K 31, A61P 35, A61P 37

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNKI, CNABS, DWPI, SIPOABS, CAPLUS (STN), REGISTRY (STN); 吡啶, 酰胺, CSF1R, 抑制剂, 阿诺生物医药, pyridine, amide, inhibitor, 根据权利要求1式I化合物的结构检索, structural formula search according to the compound of formula I of claim 1

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2017176792 A1 (MASSACHUSETTS INSTITUTE OF TECHNOLOGY) 12 October 2017 (2017-10-12) description, paragraph [0006]	1-12
A	WO 2018081254 A1 (CAO GROUP INC.) 03 May 2018 (2018-05-03) entire document	1-12



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 August 2019

Date of mailing of the international search report

30 August 2019

Name and mailing address of the ISA/CN

China National Intellectual Property Administration (ISA/
CN)
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing
100088
China

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2019/088221

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: **13-15**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
[1] Claims 13-15 relations to a treating and preventing method of diseases, which falls within the scope of PCT Rule 39.1(IV).
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2019/088221

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2017176792	A1	12 October 2017	US	2019083495	A1	21 March 2019
WO	2018081254	A1	03 May 2018	CN	109963847	A	02 July 2019

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2019/088221

A. 主题的分类 C07D 401/14(2006.01)i; C07D 413/14(2006.01)i; C07D 417/14(2006.01)i; A61K 31/4439(2006.01)i; A61K 31/497(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 37/00(2006.01)i 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类											
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) C07D 401, C07D 413, C07D 417, A61K 31, A61P 35, A61P 37 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) CNKI, CNABS, DWPI, SIPOABS, CAPLUS (STN), REGISTRY (STN); 吡啶, 酰胺, CSF1R, 抑制剂, 阿诺生物医药, pyridine, amide, inhibitor, 根据权利要求1式I化合物的结构检索											
C. 相关文件 <table border="1"> <thead> <tr> <th>类 型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>W0 2017176792 A1 (MASSACHUSETTS INST TECHNOLOGY) 2017年 10月 12日 (2017 - 10 - 12) 说明书第[0006]段</td> <td>1-12</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>W0 2018081254 A1 (CAO GROUP INC) 2018年 5月 3日 (2018 - 05 - 03) 全文</td> <td>1-12</td> </tr> </tbody> </table>			类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	A	W0 2017176792 A1 (MASSACHUSETTS INST TECHNOLOGY) 2017年 10月 12日 (2017 - 10 - 12) 说明书第[0006]段	1-12	A	W0 2018081254 A1 (CAO GROUP INC) 2018年 5月 3日 (2018 - 05 - 03) 全文	1-12
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求									
A	W0 2017176792 A1 (MASSACHUSETTS INST TECHNOLOGY) 2017年 10月 12日 (2017 - 10 - 12) 说明书第[0006]段	1-12									
A	W0 2018081254 A1 (CAO GROUP INC) 2018年 5月 3日 (2018 - 05 - 03) 全文	1-12									
☐ 其余文件在C栏的续页中列出。 ☒ 见同族专利附件。											
* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 “T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件											
国际检索实际完成的日期 2019年 8月 21日		国际检索报告邮寄日期 2019年 8月 30日									
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451		受权官员 张春艳 电话号码 62086303									

第II栏

某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. ☒ 权利要求： 13-15
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
[1] 权利要求13-15涉及疾病的治疗和预防方法，这属于PCT实施细则第39.1(IV)的范畴。
2. ☐ 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索， 具体地说：
3. ☐ 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/088221

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2017176792	A1	2017年 10月 12日	US	2019083495	A1	2019年 3月 21日
WO	2018081254	A1	2018年 5月 3日	CN	109963847	A	2019年 7月 2日