

(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
2024年10月3日 (03.10.2024)



(10) 国际公布号
WO 2024/199430 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 333/54 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2024/084747

(22) 国际申请日: 2024年3月29日 (29.03.2024)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202310344084.X 2023年3月31日 (31.03.2023) CN
202310503871.4 2023年5月6日 (06.05.2023) CN
202310751715.X 2023年6月25日 (25.06.2023) CN
202310903126.9 2023年7月21日 (21.07.2023) CN
202311067799.1 2023年8月23日 (23.08.2023) CN
202311262154.3 2023年9月27日 (27.09.2023) CN
202311414985.8 2023年10月27日 (27.10.2023) CN
202311605325.8 2023年11月28日 (28.11.2023) CN
202311649417.6 2023年12月4日 (04.12.2023) CN
202311779783.3 2023年12月21日 (21.12.2023) CN
202410166443.1 2024年2月5日 (05.02.2024) CN

(71) 申请人: 长春金赛药业有限责任公司 (CHANGCHUN GENESCENCE PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [CN/CN]; 中国吉林省长春市高新区越达路1718号, Jilin 130012 (CN)。

(72) 发明人: 赵盛(ZHAO, Sheng); 中国吉林省长春市高新区越达路1718号, Jilin 130012 (CN)。徐航(XU, Hang); 中国吉林省长春市高新区越达路1718号, Jilin 130012 (CN)。陆标(LU, Biao); 中国吉林省长春市高新区越达路1718号, Jilin 130012 (CN)。杨方龙(YANG, Fanglong); 中国吉林省长春市高新区越达路1718号, Jilin 130012 (CN)。王思勤(WANG, Siqin); 中国吉林省长春市高新区越达路1718号, Jilin 130012 (CN)。金磊(JIN, Lei); 中国吉林省长春市高新区越达路1718号, Jilin 130012 (CN)。

(74) 代理人: 北京市道可特律师事务所 (BEIJING DOCVIT LAW FIRM); 中国北京市朝阳区东三环中路5号财富金融中心56层01-2室, Beijing 100022 (CN)。

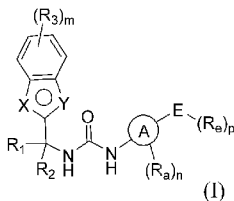
(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, 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, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, 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, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, 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, ME, 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: PI3K α INHIBITOR COMPOUND, PHARMACEUTICAL COMPOSITION, AND USE THEREOF

(54) 发明名称: PI3K α 抑制剂化合物、药物组合物及其应用



(57) Abstract: The present invention provides a PI3K α inhibitor compound as shown in formula I, a pharmaceutical composition, and a use thereof. The compound has good PI3K α inhibitory activity, can be used for treating diseases related to PI3K α , has good biological activity and good safety, and improves transmembrane activity and drug bioavailability.

(57) 摘要: 本发明提供了一种式I所示的PI3K α 抑制剂化合物、药物组合物及其应用。该化合物具有良好PI3K α 抑制活性, 能够用于与PI3K α 相关疾病的治疗, 不仅具有良好的生物学活性, 安全性良好, 且提高了跨膜活性和药物生物利用度。

WO 2024/199430 A1

PI3K α 抑制剂化合物、药物组合物及其应用

本发明要求享有：

于2023年03月31日向中国国家知识产权局提交的，专利申请号为202310344084.X，名称为“PI3K α 抑制剂化合物、药物组合物及其应用”的在先申请的优先权；

于2023年05月06日向中国国家知识产权局提交的，专利申请号为202310503871.4，名称为“PI3K α 抑制剂化合物、药物组合物及其应用”的在先申请的优先权；

于2023年06月25日向中国国家知识产权局提交的，专利申请号为202310751715.X，名称为“PI3K α 抑制剂化合物、药物组合物及其应用”的在先申请的优先权；

于2023年07月21日向中国国家知识产权局提交的，专利申请号为202310903126.9，名称为“PI3K α 抑制剂化合物、药物组合物及其应用”的在先申请的优先权；

于2023年08月23日向中国国家知识产权局提交的，专利申请号为202311067799.1，名称为“PI3K α 抑制剂化合物、药物组合物及其应用”的在先申请的优先权；

于2023年09月27日向中国国家知识产权局提交的，专利申请号为202311262154.3，名称为“PI3K α 抑制剂化合物、药物组合物及其应用”的在先申请的优先权；

于2023年10月27日向中国国家知识产权局提交的，专利申请号为202311414985.8，名称为“PI3K α 抑制剂化合物、药物组合物及其应用”的在先申请的优先权；

于2023年11月28日向中国国家知识产权局提交的，专利申请号为202311605325.8，名称为“PI3K α 抑制剂化合物、药物组合物及其应用”的在先申请的优先权；

于2023年12月04日向中国国家知识产权局提交的，专利申请号为202311649417.6，名称为“PI3K α 抑制剂化合物、药物组合物及其应用”的在先申请的优先权；

于2023年12月21日向中国国家知识产权局提交的，专利申请号为202311779783.3，名称为“PI3K α 抑制剂化合物、药物组合物及其应用”的在先申请的优先权；

于2024年02月05日向中国国家知识产权局提交的，专利申请号为202410166443.1，名称为“PI3K α 抑制剂化合物、药物组合物及其应用”的在先申请的优先权；

所述在先申请的全文通过引用的方式结合于本发明中。

技术领域

本发明属于药物化合物领域，具体涉及PI3K α 抑制剂化合物、药物组合物及其应用。

背景技术

磷脂酰肌醇3-激酶（PI3K）是一个独特且保守的细胞内脂质激酶家族，具有磷脂酰肌醇激酶活性的同时，也具有丝氨酸/苏氨酸(Ser/Thr)激酶活性。PI3K家族包括15种激酶，根据PI3K激酶的结构和底物特异性，可将其分为三个主要类别（I类、II类和III类）。

其中研究最广泛的为I类PI3K，此类PI3K为异源二聚体，由一个调节亚基p85和一个催化亚基p110组成。催化亚基共有 α 、 β 、 δ 、 γ 四种类型，其中， α 、 β 、 δ 类对应p85 α 、p85 β 或p55调节亚基；而 γ 类对应p101和p84/87调节亚基。调节亚基具有SH2结构域，能够识别RTKs的胞内激酶结构域，并引发催化亚基p110的激活。

通常I类PI3K被酪氨酸激酶或G蛋白偶联受体激活后，可催化PIP2生成PIP3，并引发丝/苏氨酸激酶AKT的激活。AKT受PDK和mTOR2调节，激活AKT可促进细胞周期进程；除此之外，AKT的激活可触发其下游一系列分子的表达，从而达到维持细胞存活、促进血管生存、促进细胞生长等作用。同源性磷酸酶-张力蛋白（PTEN），作为PI3K信号转导的负调节因子，可将PIP3去磷酸化转变为PIP2。

PI3K信号传导是癌症中最常见的异常激活途径之一，被认为与一系列人类癌症具有相关性。早期研究表明，泛PI3K抑制剂LY294002和Wortmannin（渥曼青霉素）可以改善癌细胞对多种疗法（包括化疗、放疗和靶向治疗）的耐药性。除了靶向癌细胞，也有研究证明PI3K抑制剂在癌症免疫治疗中的潜力。

过去二十年中，PI3K通路相关药物开发一直是一个重点的研究方面，也取得的部分成果。几种针对单独亚型的PI3K抑制剂现已获得监管部门的批准。包括主要针对B细胞恶性肿瘤中富含白细胞的PI3K δ 的抑制剂，以及用于治疗HR+/HER2-/PIK3CA突变的晚期转移性乳腺癌和治疗过度生长（PROS）综合征的PI3K α 亚型选择性抑制剂alpelisib。

不同于主要PI3K δ 、PI3K γ 在造血细胞中表达，PI3K α 在多数组织中都有表达。PI3K α 在调节机体葡萄糖稳态中起核心作用，患者的PI3K α 抑制通常引起高血糖或高胰岛素血症。也有研究表明，高水平的胰岛素可能对癌细胞具有促进有丝分裂和抗凋亡效果，从而抵消PI3K α 抑制剂的抗增殖作用。因此，PI3K α 抑制剂的开发面临着耐受性和安全性的挑战。

Alpelisib对突变型和野生型PI3K α 具有等同抑制作用，虽然该药被归类为PI3K α 特异性药物，但通常会观察到严重的浓度依赖性副作用和耐药性。临床研究也显示，Alpelisib ≥ 3 级的不良事件（AE）（主要为高血糖）发生率较高，从而限制了患者对药物的耐受性和接受度。同时Alpelisib灵敏性又需要依赖于PIK3CA突变。因此，临床急需更精准、更高效、耐受性更好的针对突变型的PI3K α 抑制剂以改变治疗现状，满足临床需求。

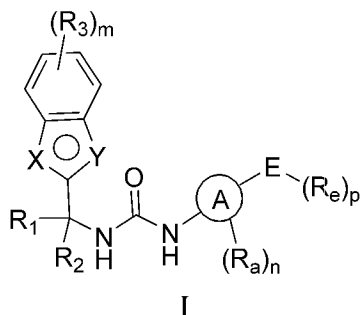
PIK3CA是PI3K α 催化亚基p110 α 蛋白的编码基因，是实体瘤中最常见的突变基因。PIK3CA基因最常见热点突变主要发生在外显子20的激酶结构域（H1047R）和外显子9的螺旋结构域（E545K、E542K），这些突变对PI3K α 活性影响较大，已被证明是致癌功能获得突变。其中乳腺癌中大约15% 比例会发生H1047R突变，该突变在其他肿瘤中则相对不常见。相比PIK3CA野生型患者，PIK3CA突变HR+/HER2-晚期乳腺癌患者的预后较差，传统治疗效果不佳，且对内分泌治疗和化疗耐药。一些主要分析ER+乳、腺癌肿瘤的小型研究表明，与含E545K的肿瘤相比，H1047R患者的表现出生存率降低。

因此靶向PI3K α 突变，开发对突变型PI3K α 具有增强选择性的抑制剂，可能为携带该突变的乳腺癌患者提供宝贵的治疗机会，克服全身PI3K α 抑制后胰岛素或葡萄糖补偿性产生的问题。这将为药物剂量创建一个增加的窗口，选择性地抑制癌细胞中突变型PI3K α 的病理信号传

导，而不影响控制全身代谢的组织中的野生型PI3K α 。希望将PI3K α 抑制剂的研究范围从HR+/HER2-扩大至HER2+和TNBC，从晚期前移至早期，使更多患者获益。

发明内容

本发明提供了一种式I所示化合物及其消旋体、立体异构体、互变异构体、氮氧化物、溶剂化物、多晶型物、代谢产物、酯、前药或其药学上可接受的盐：



其中， R_1 、 R_2 相同或不同，彼此独立地选自 H、氘、无取代或任选被一个、两个或更多个 R_{11} 取代的下列基团： C_{1-12} 烷基、 C_{1-12} 烷基氧基、卤代 C_{1-12} 烷基、卤代 C_{1-12} 烷基氧基、 C_{3-12} 环烷基；每个 R_{11} 相同或不同，彼此独立地选自 H、氘、卤素、CN、OH、 C_{1-12} 烷基；

每个 R_3 相同或不同，彼此独立地选自 H、氘、卤素、CN、OH、无取代或任选被一个、两个或更多个 R_{31} 取代的下列基团： C_{1-12} 烷基、 C_{1-12} 烷基氧基、卤代 C_{1-12} 烷基、卤代 C_{1-12} 烷基氧基、 C_{3-12} 环烷基、3-14 元杂环基、 C_{6-14} 芳基、5-14 元杂芳基、 $N(R_{32})(R_{33})$ ；每个 R_{31} 相同或不同，彼此独立地选自 H、氘、卤素、CN、 C_{1-12} 烷基、 C_{1-12} 烷基氧基、卤代 C_{1-12} 烷基、卤代 C_{1-12} 烷基氧基、 C_{1-12} 酰基； R_{32} 、 R_{33} 相同或不同，彼此独立地选自 H、氘、 C_{1-12} 烷基、 $S(=O)_2R_{311}$ 、 $S(=O)(=NH)R_{312}$ ； R_{311} 、 R_{312} 相同或不同，彼此独立地选自 H、氘、 C_{1-12} 烷基；

X 选自 N、 NR_{x1} 或 CR_{x2} ； R_{x1} 、 R_{x2} 相同或不同，彼此独立地选自 H、氘、卤素、CN、 C_{1-12} 烷基；

Y 选自 O、S 或 N；

环 A 选自 C_{3-12} 碳环、3-14 元杂环、 C_{6-14} 芳环、5-14 元杂芳环；

每个 R_a 相同或不同，彼此独立地选自 H、氘、卤素、CN、OH、 C_{1-12} 烷基、 C_{1-12} 烷基氧基、 C_{3-12} 环烷基、卤代 C_{1-12} 烷基、卤代 C_{1-12} 烷基氧基、OH- C_{1-12} 烷基；

E 不存在或选自无取代或任选被一个、两个或更多个 R_e 取代的下列基团： C_{3-12} 环烷基、3-14 元杂环基、 $N(R_{e1})(R_{e2})$ 、 C_{1-12} 烷基-CN、；每个 R_e 相同或不同，彼此独立地选自 H、氘、卤素、CN、 C_{1-12} 烷基-CN、OH、 C_{1-12} 烷基、 C_{1-12} 烷基氧基、 C_{3-12} 环烷基、卤代 C_{1-12} 烷基、卤代 C_{1-12} 烷基氧基、卤代 C_{3-12} 环烷基； R_{e1} 、 R_{e2} 相同或不同，彼此独立地选自 H、氘、 C_{1-12} 烷基、 C_{1-12} 烷基- C_{3-12} 环烷基、 C_{3-12} 环烷基- C_{1-12} 烷基；

m 选自 0、1、2、3 或 4；

n 选自 0、1、2、3 或 4；

p 选自 0、1、2、3 或 4。

根据一些实施方案, R_1 、 R_2 相同或不同, 彼此独立地选自 H、无取代或任选被一个、两个或更多个 R_{11} 取代的下列基团: C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基;

根据一些实施方案, 每个 R_{11} 相同或不同, 彼此独立地选自 H、卤素、 C_{1-6} 烷基;

根据一些实施方案, 每个 R_{11} 相同或不同, 彼此独立地选自 H、F、甲基;

根据一些实施方案, R_1 、 R_2 相同或不同, 彼此独立地选自 H、甲基、乙基、异丙基、三氟甲基、环丙基、叔丁基、甲基环丙基 (如 1-甲基-环丙-1-基)、氟代环丙基 (如 1-氟-环丙-1-基)。

根据一些实施方案, 每个 R_3 相同或不同, 彼此独立地选自 H、卤素、CN、无取代或任选被一个、两个或更多个 R_{31} 取代的下列基团: C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基氧基、 C_{3-6} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基、 $N(R_{32})(R_{33})$;

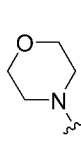
根据一些实施方案, 每个 R_{31} 相同或不同, 彼此独立地选自 H、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 酰基;

根据一些实施方案, 每个 R_{31} 相同或不同, 彼此独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基; 例如甲基;

根据一些实施方案, R_{32} 、 R_{33} 相同或不同, 彼此独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、 $-S(=O)_2-C_{1-6}$ 烷基、 $-S(=O)(=NH)C_{1-6}$ 烷基;

根据一些实施方案, R_{32} 、 R_{33} 相同或不同, 彼此独立地选自 H、甲基、 $S(=O)_2CH_3$ 、 $S(=O)(=NH)CH_3$ 。

根据一些实施方案, 每个 R_3 相同或不同, 彼此独立地选自 H、F、Cl、CN、甲基、甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、甲氨基、 $-NH-S(=O)_2CH_3$ 、 $-NH-S(=O)(=NH)CH_3$ 、吗啉基 (如



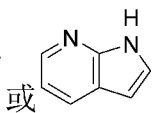
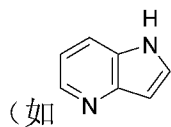
、四氢吡咯基 (如)、苯基、甲基吡唑基 (如)、环丙基;

根据一些实施方案, X 选自 N、 NR_{x1} 或 CR_{x2} ; R_{x1} 、 R_{x2} 相同或不同, 彼此独立地选自 H、卤素、CN、 C_{1-6} 烷基;

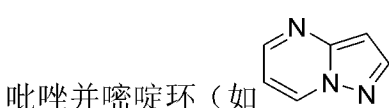
根据一些实施方案, X 选自 N、 NR_{x1} 或 CR_{x2} ; R_{x1} 、 R_{x2} 相同或不同, 彼此独立地选自 H、F、Cl、CN、甲基、乙基。

根据一些实施方案, 环 A 选自 C_{3-8} 碳环、3-10 元杂环、 C_{6-10} 芳环、5-10 元杂芳环;

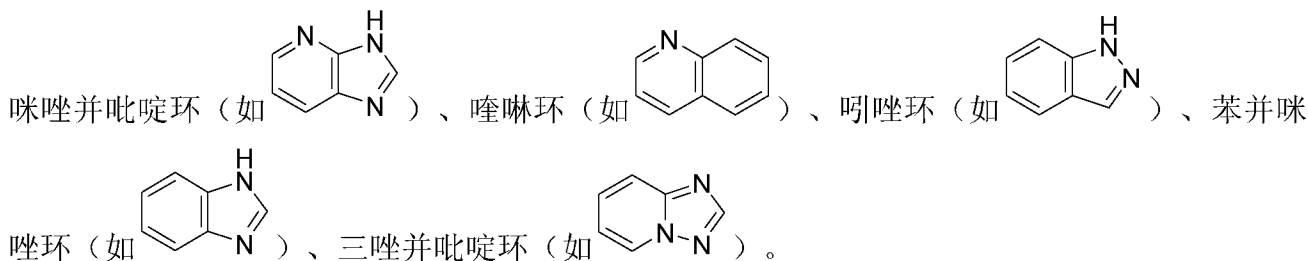
根据一些实施方案, 环 A 选自嘧啶环、苯环、吡啶环、吡嗪环、哒嗪环、噻吩环、咪唑环、吡唑环、吡咯环、噻唑环、噁唑环、咪唑环、三唑环、喹啉环、喹唑啉环、吡咯并吡啶环



(如 或)、四氢喹啉环 (如)、环戊二烯并吡啶环 (如)、



吡唑并嘧啶环 (如)、萘吡啶环 (如)、吡唑并吡啶环 (如)、



根据一些实施方案, 每个 R_a 相同或不同, 彼此独立地选自 H、氘、卤素、CN、OH、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基氧基、 C_{3-6} 环烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基氧基、OH- C_{1-6} 烷基;

根据一些实施方案, 每个 R_a 相同或不同, 彼此独立地选自 H、氘、卤素、CN、OH、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷基氧基、 C_{3-6} 环烷基、卤代 C_{1-3} 烷基、卤代 C_{1-3} 烷基氧基、OH- C_{1-3} 烷基;

根据一些实施方案, 每个 R_a 相同或不同, 彼此独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、OH- C_{1-6} 烷基; 例如 H、甲基、2-羟基乙基。

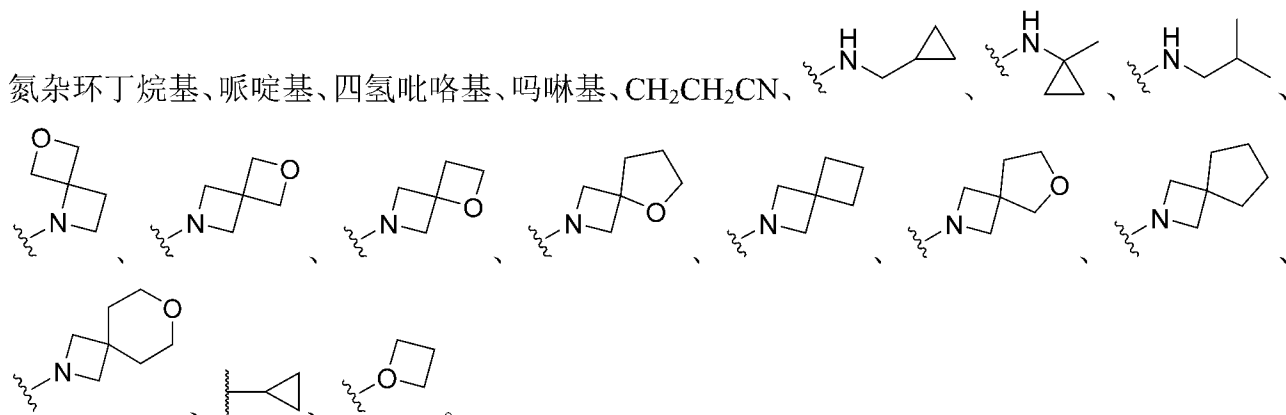
根据一些实施方案, E 不存在, p 选自 0;

根据一些实施方案, E 选自无取代或任选被一个、两个或更多个 R_c 取代的下列基团: 3-10 元环烷基、3-10 元杂环基、 $N(R_{e1})(R_{e2})$ 、 C_{1-6} 烷基-CN、;

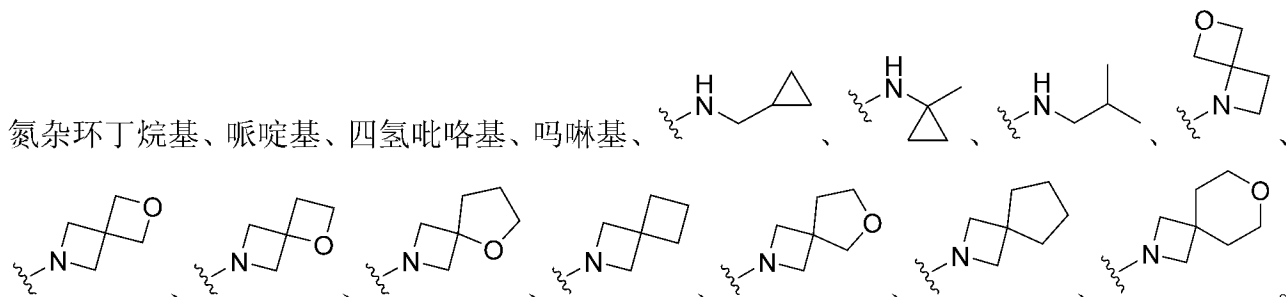
根据一些实施方案, E 选自无取代或任选被一个、两个或更多个 R_c 取代的下列基团: 3-10 元杂环基、 $N(R_{e1})(R_{e2})$;

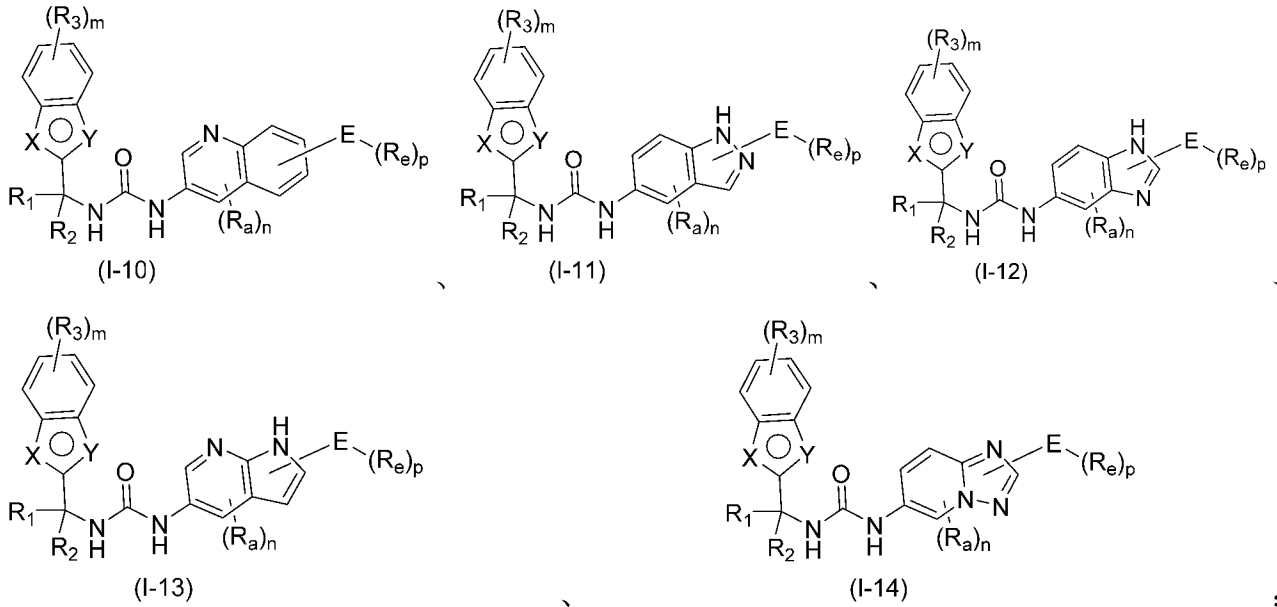
根据一些实施方案, E 选自无取代或任选被一个、两个或更多个 R_c 取代的下列基团: 3-8 元杂环基、 $N(R_{e1})(R_{e2})$;

根据一些实施方案, E 选自无取代或任选被一个、两个或更多个 R_c 取代的下列基团: NH_2 、



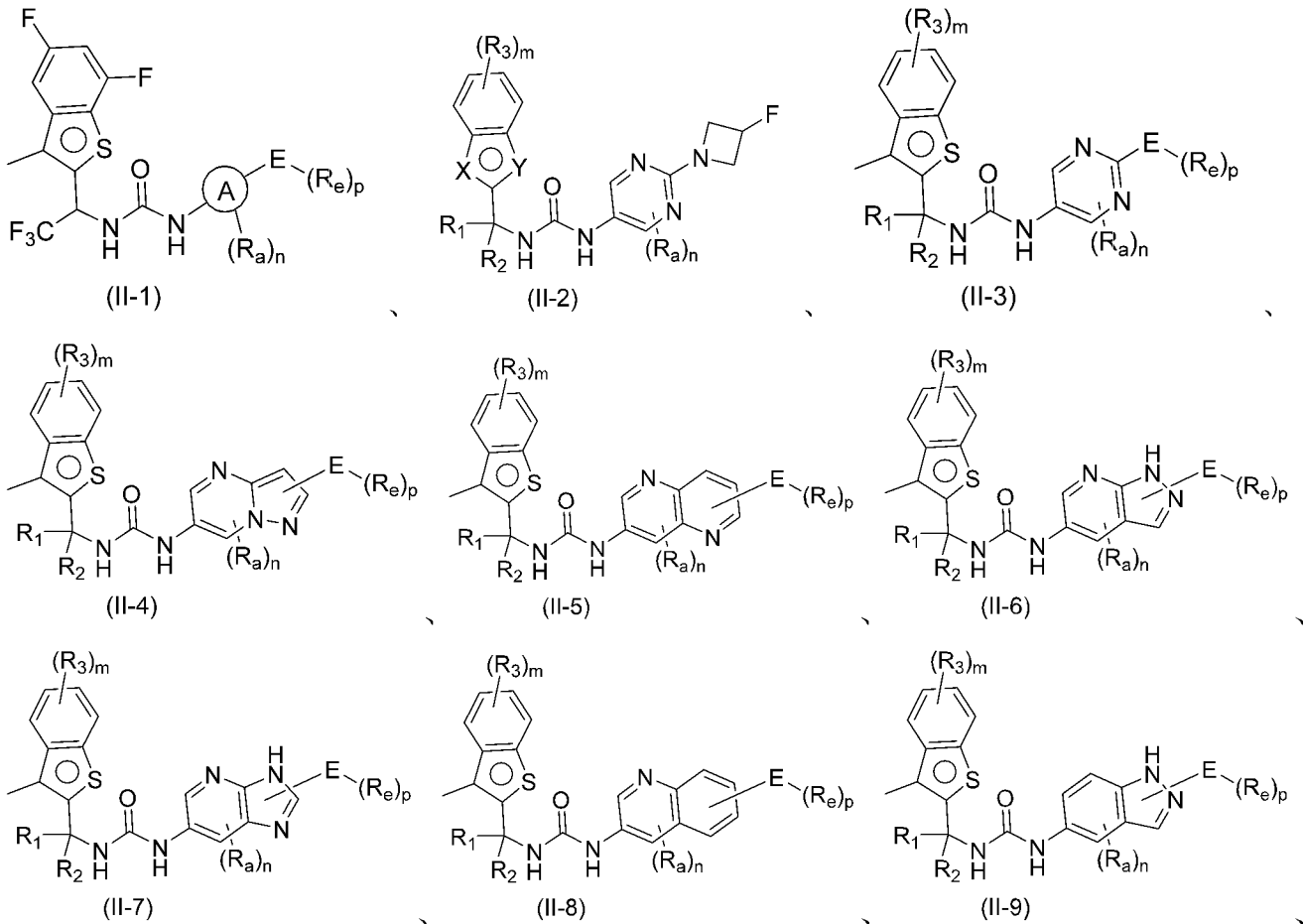
根据一些实施方案, E 选自无取代或任选被一个、两个或更多个 R_c 取代的下列基团: NH_2 、

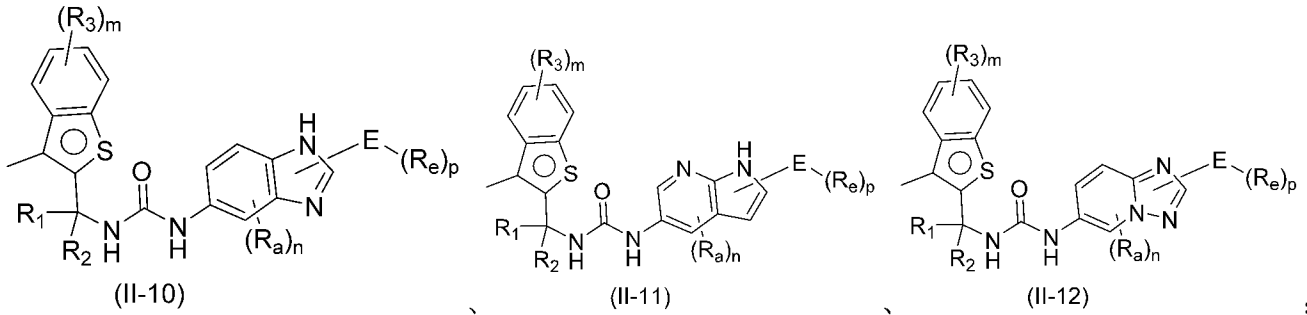




其中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 X 、 Y 、环A、 E 、 R_a 、 R_e 、 m 、 n 、 p 具有本文中所述的定义。

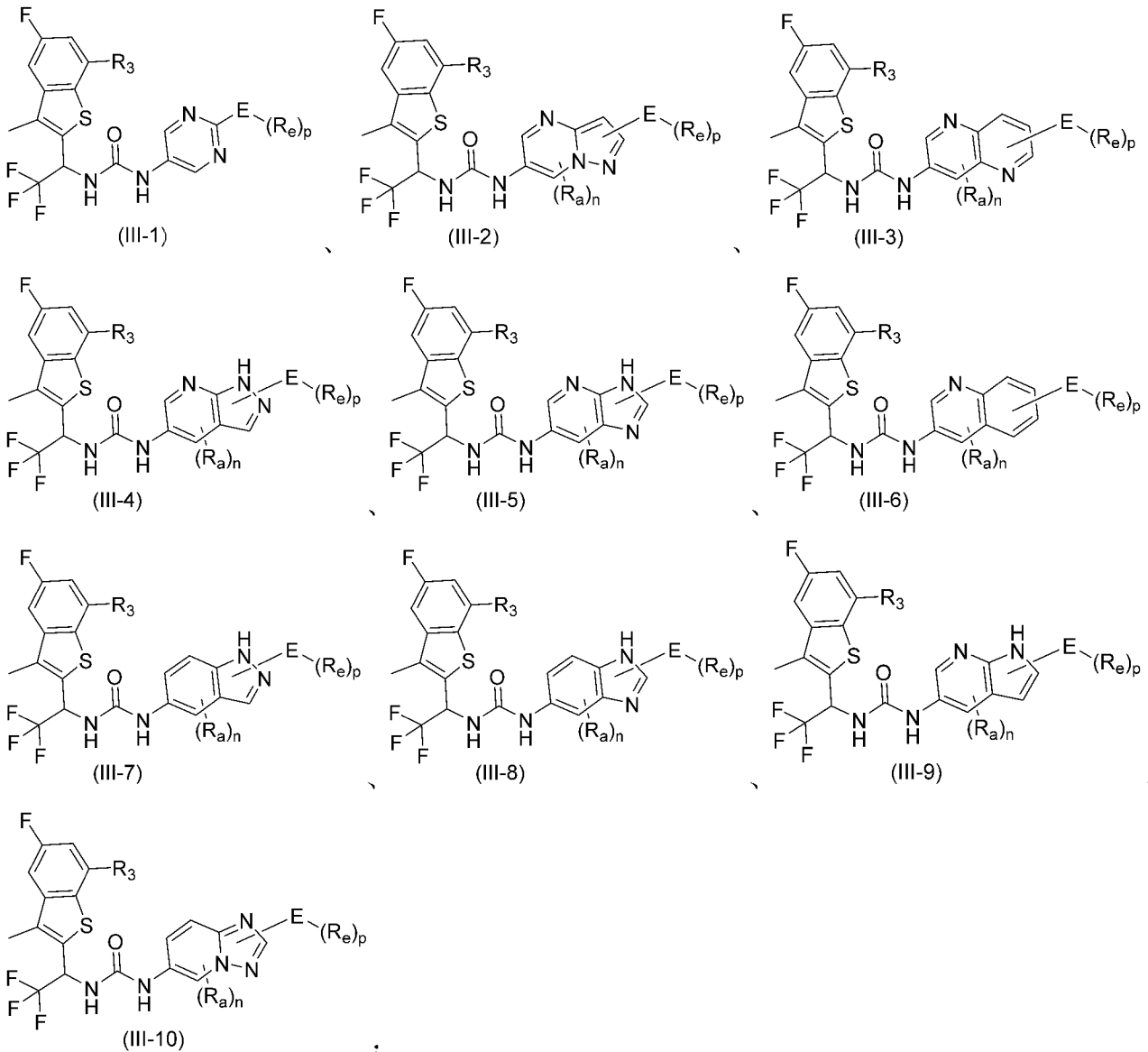
根据一些实施方案，所述式I所示的化合物可以具有如下所示的结构：





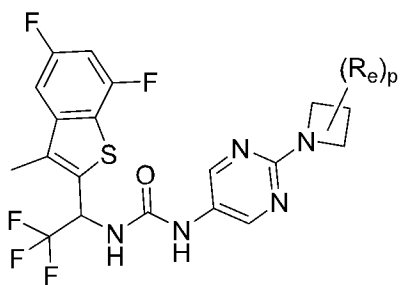
其中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 X 、 Y 、环 A、 E 、 R_a 、 R_c 、 m 、 n 、 p 具有本文中所述的定义。

根据一些实施方案, 所述式 I 所示的化合物可以具有如下所示的结构:



其中, E 、 R_c 、 R_3 、 R_a 、 n 、 p 具有本文中所述的定义。

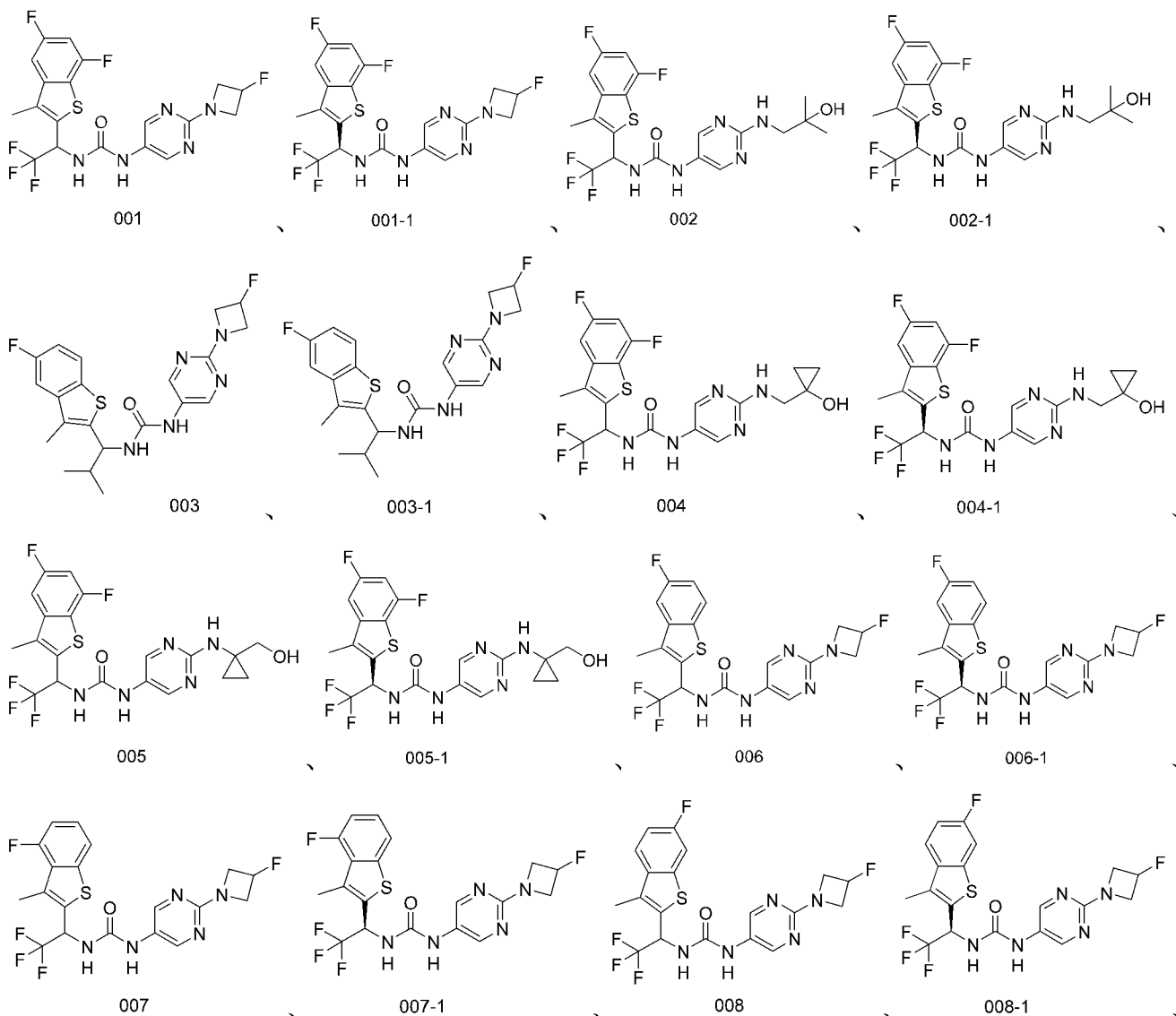
根据一些实施方案, 所述式 I 所示的化合物可以具有如下所示的结构:

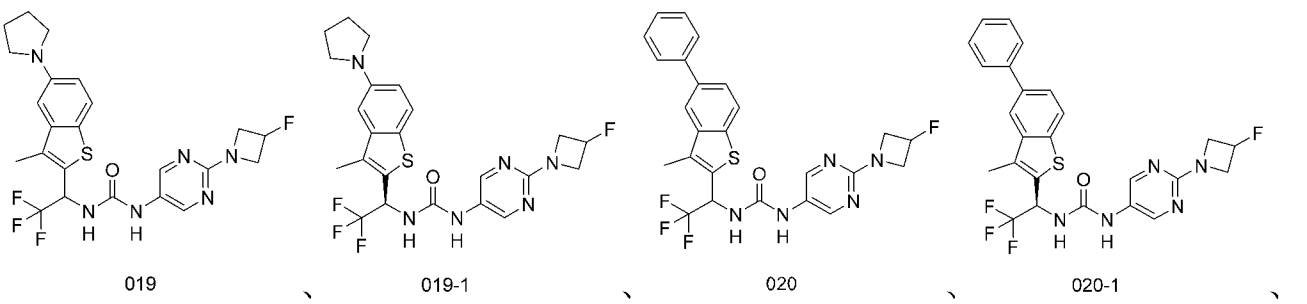
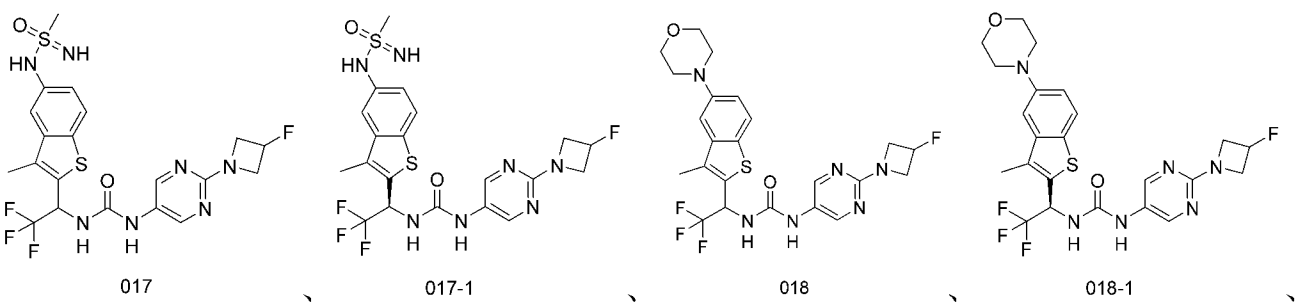
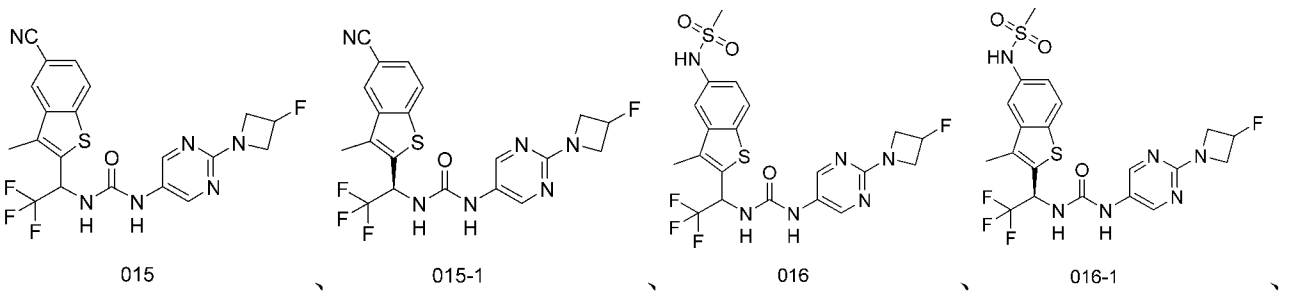
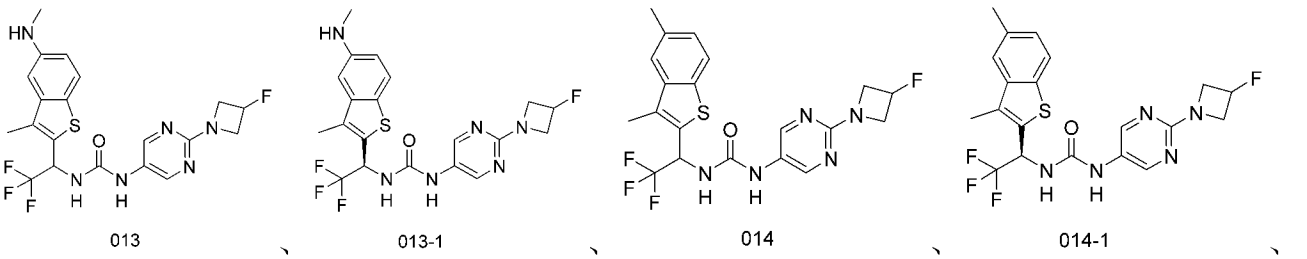
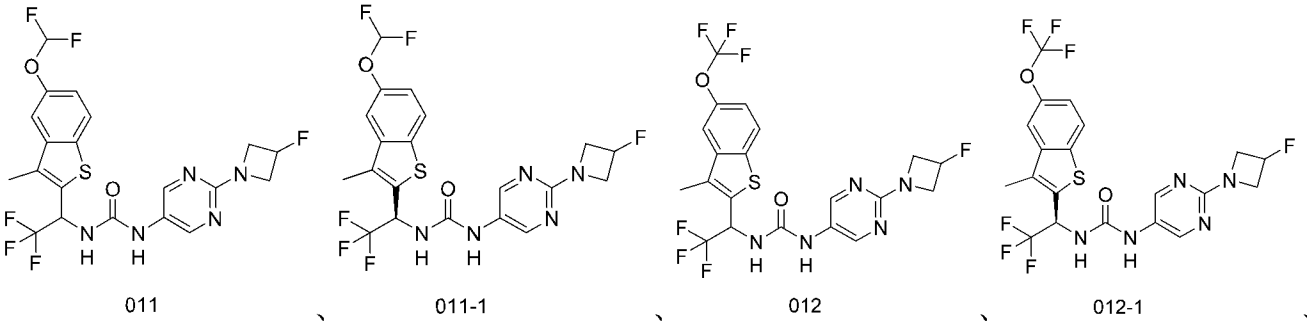
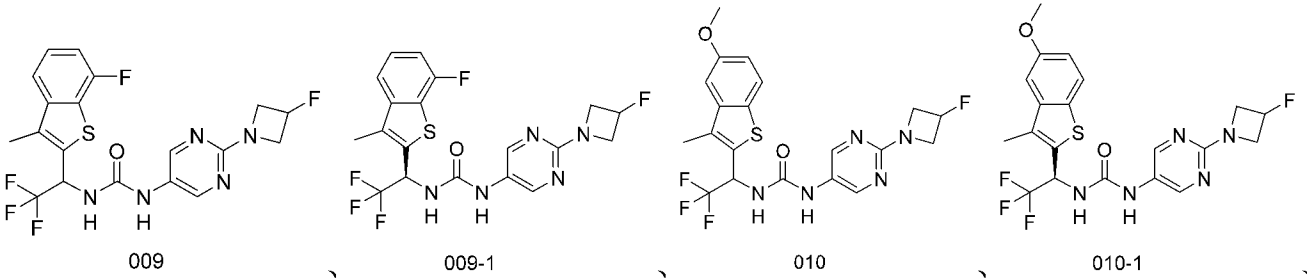


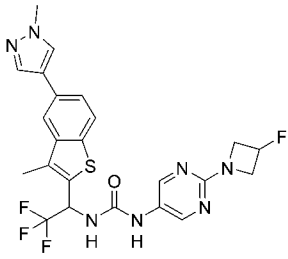
(IV-1)

其中， R_e 、 p 具有本文中所述的定义。

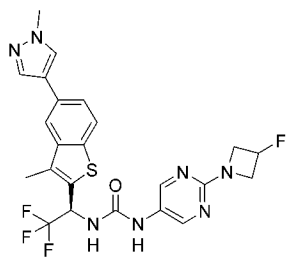
根据一些实施方案，所述式 I 所示的化合物可以具有如下所示的结构：



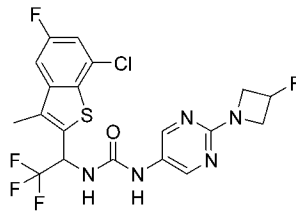




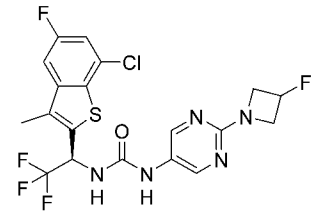
021



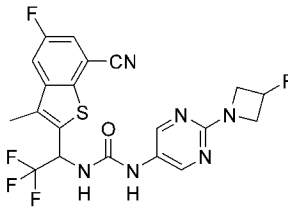
021-1



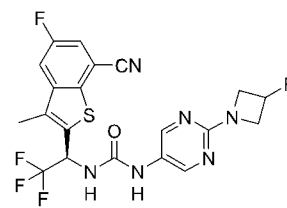
022



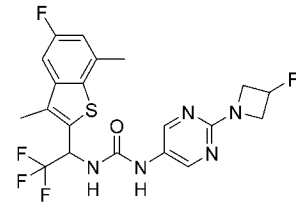
022-1



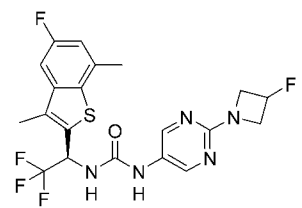
023



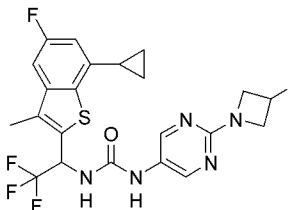
023-1



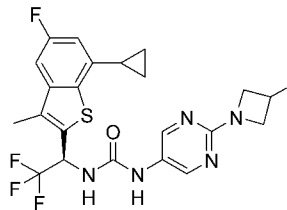
024



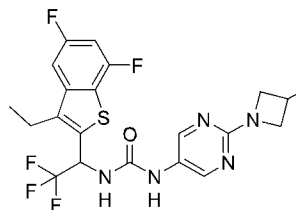
024-1



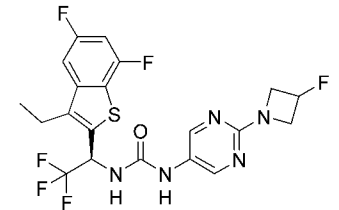
025



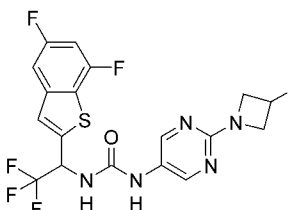
025-1



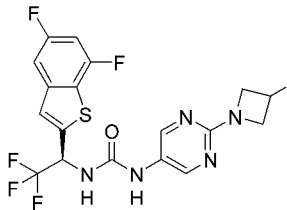
026



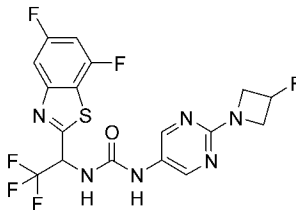
026-1



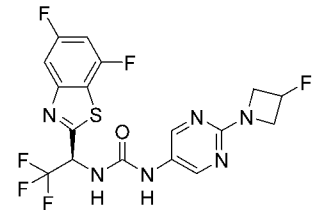
027



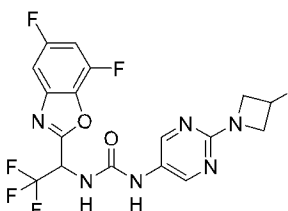
027-1



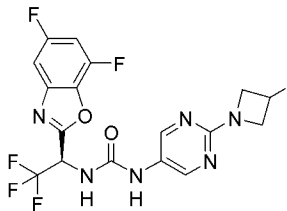
028



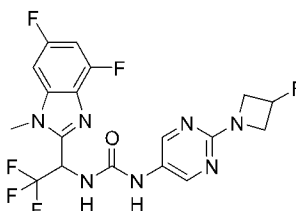
028-1



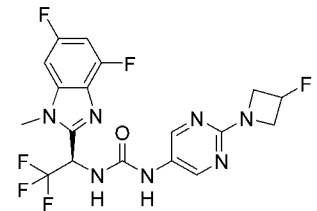
029



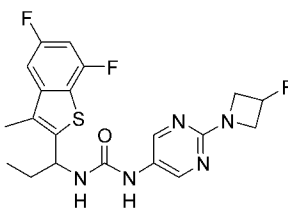
029-1



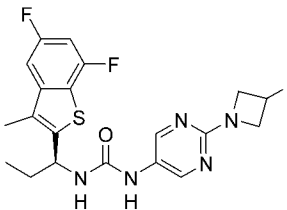
030



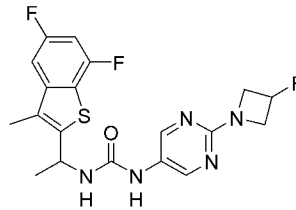
030-1



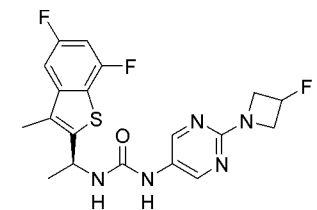
031



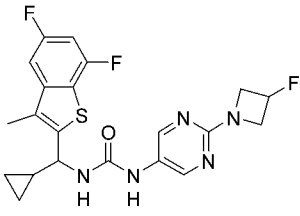
031-1



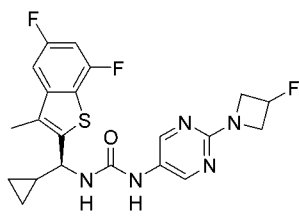
032



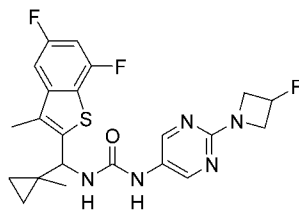
032-1



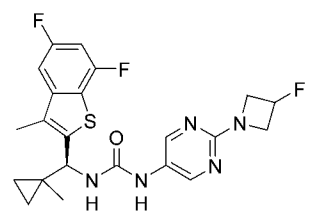
033



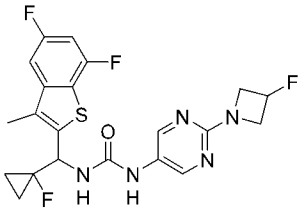
033-1



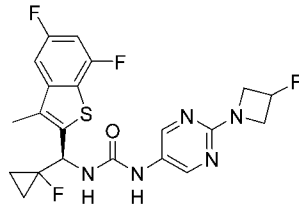
034



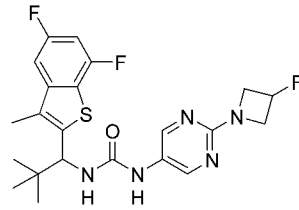
034-1



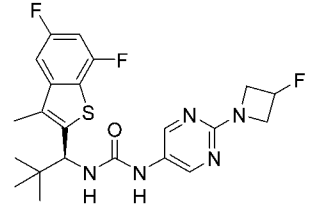
035



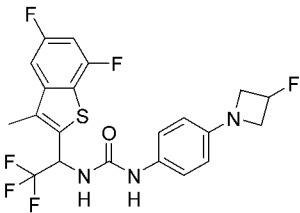
035-1



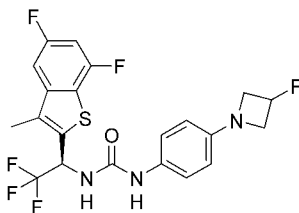
036



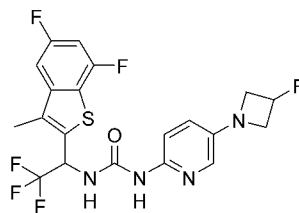
036-1



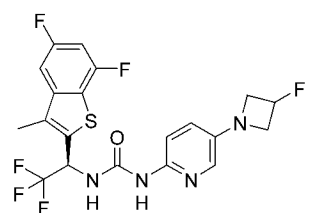
037



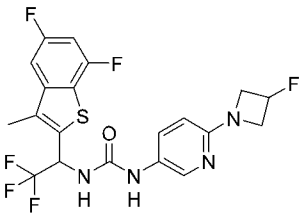
037-1



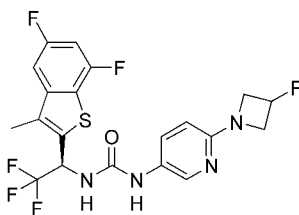
038



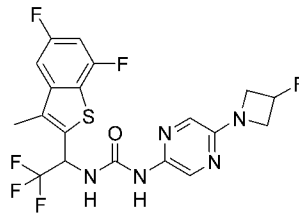
038-1



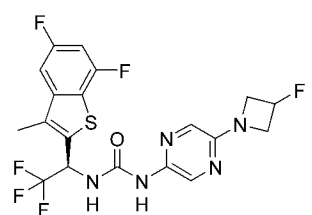
039



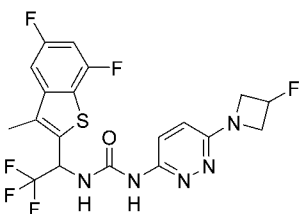
039-1



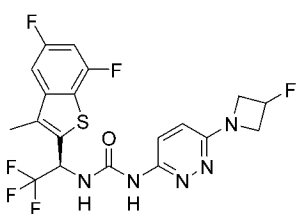
040



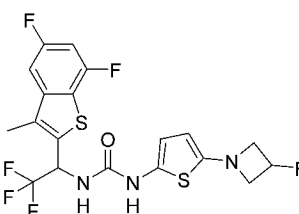
040-1



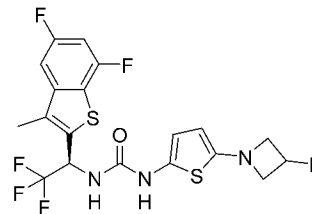
041



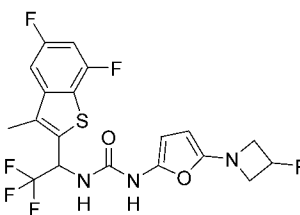
041-1



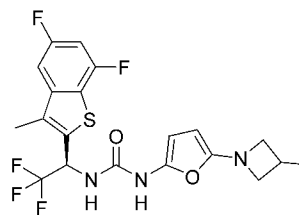
042



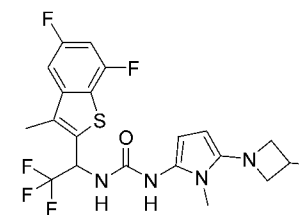
042-1



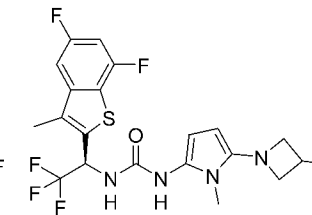
043



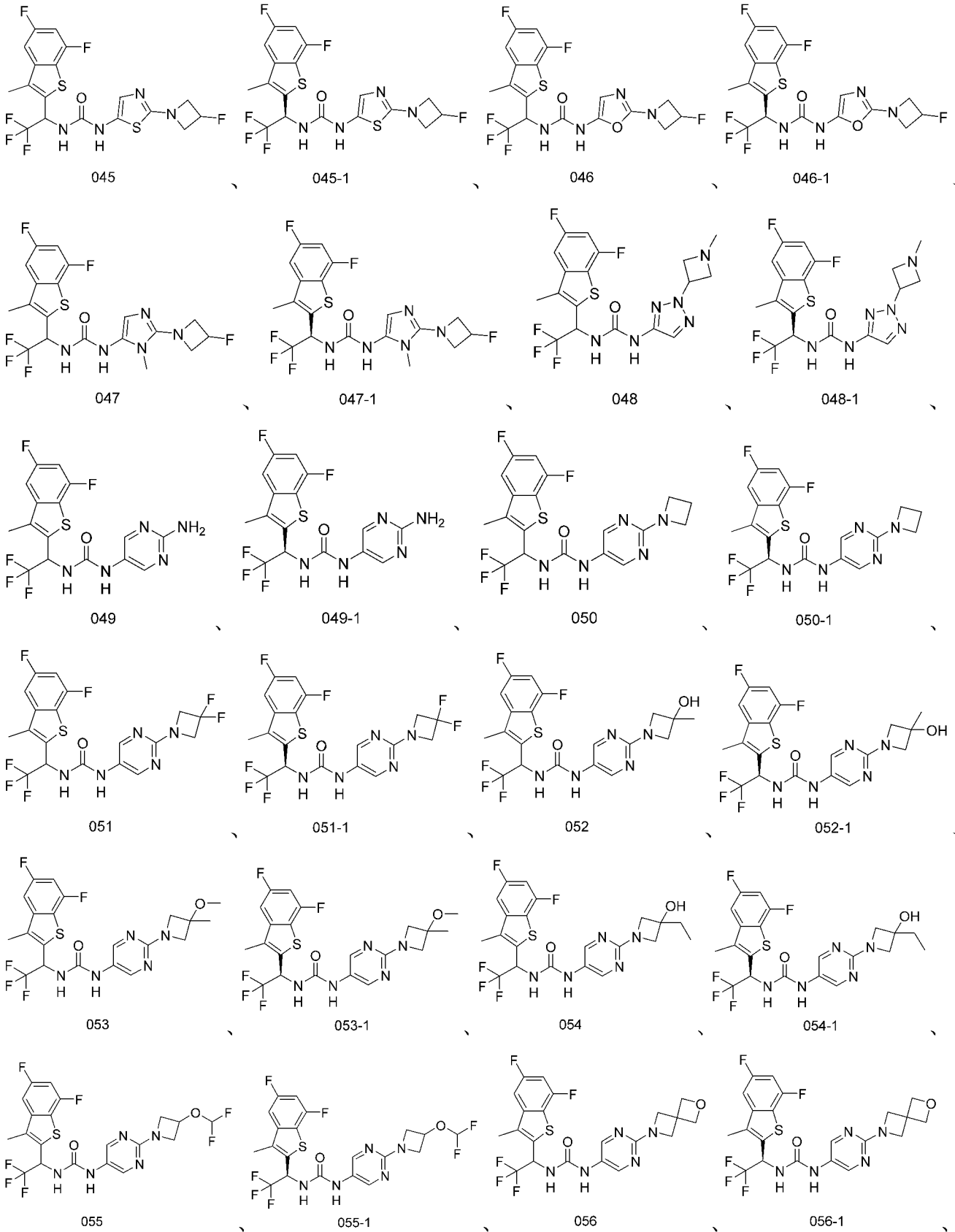
043-1

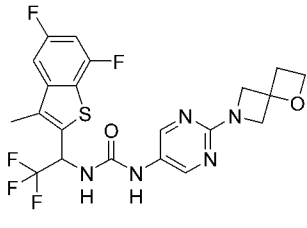


044

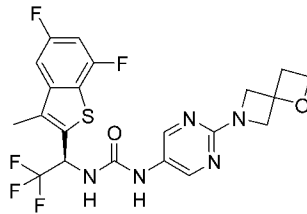


044-1

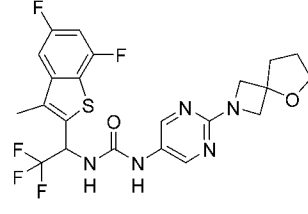




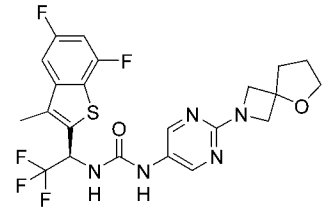
057



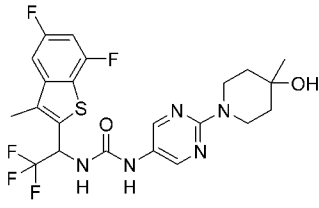
057-1



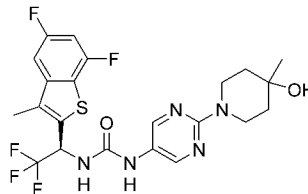
058



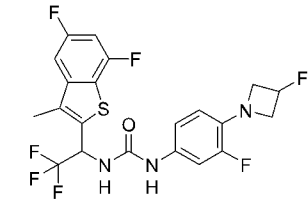
058-1



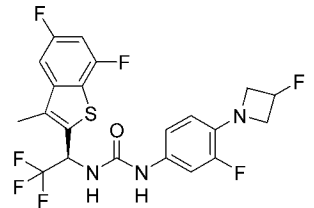
059



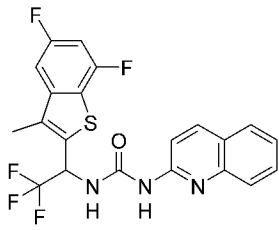
059-1



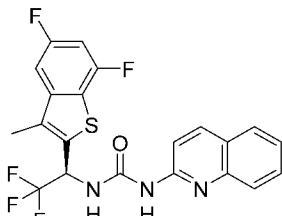
060



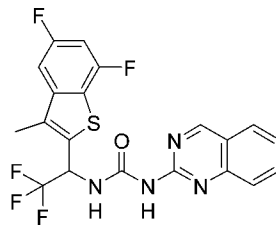
060-1



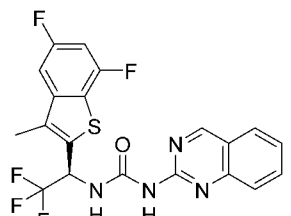
061



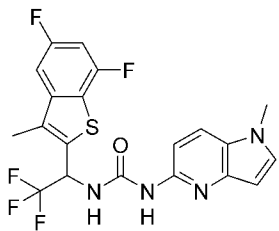
061-1



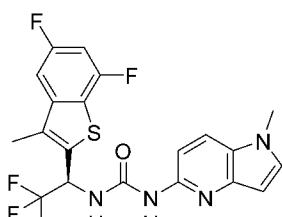
062



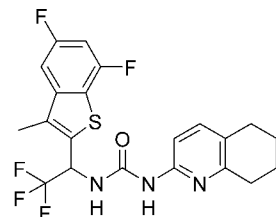
062-1



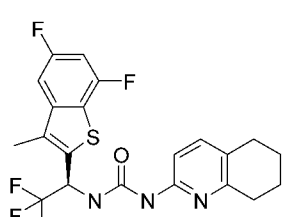
063



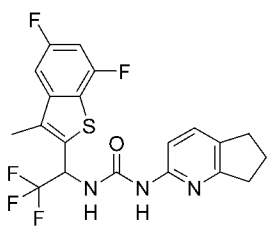
063-1



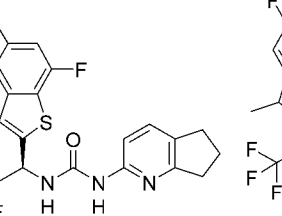
064



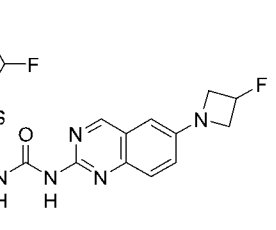
064-1



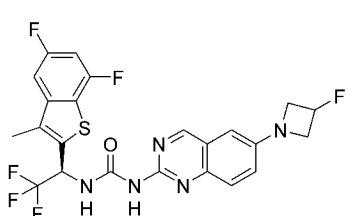
065



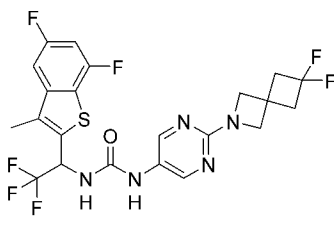
065-1



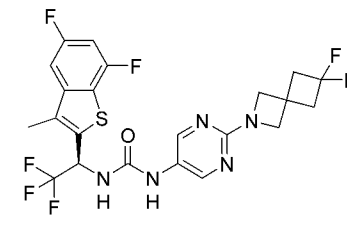
066



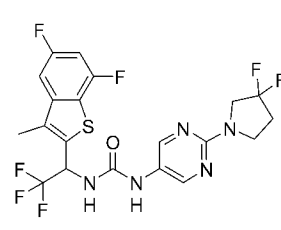
066-1



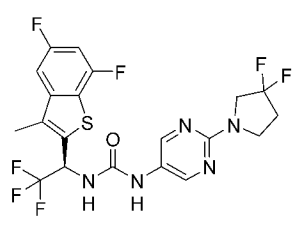
067



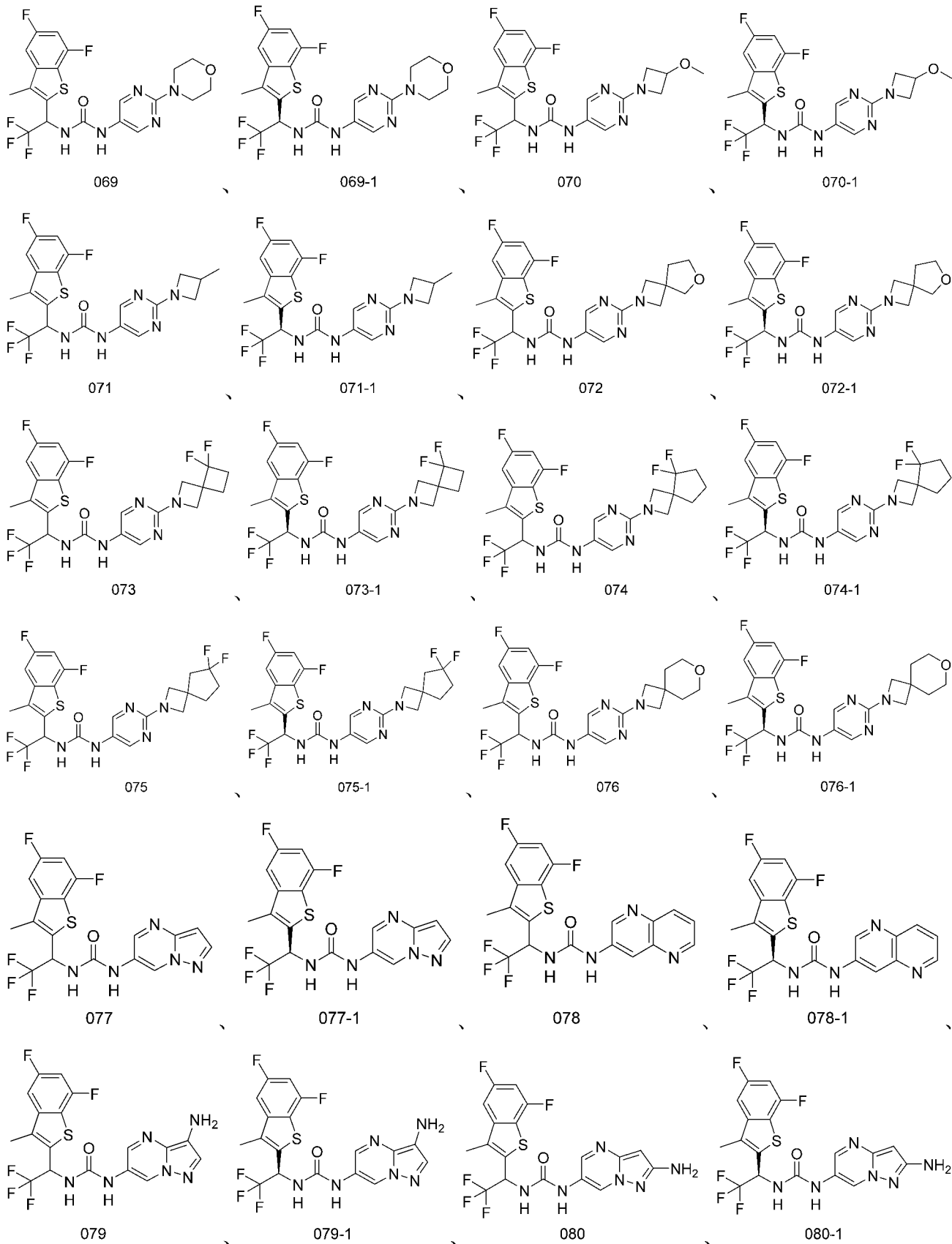
067-1

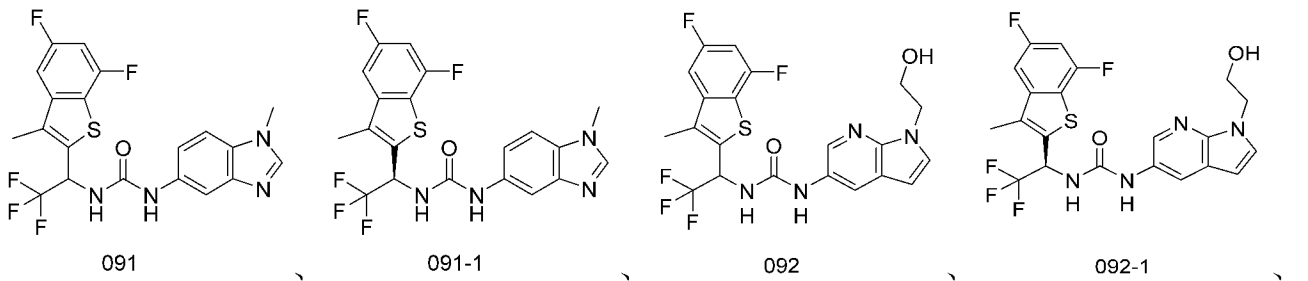
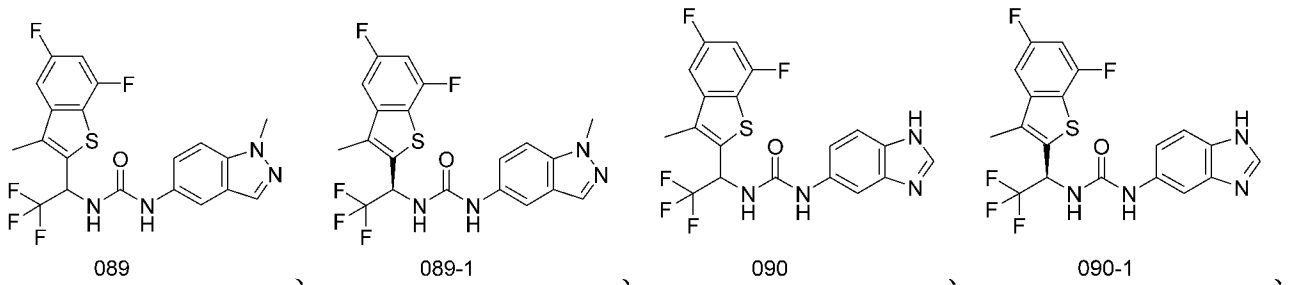
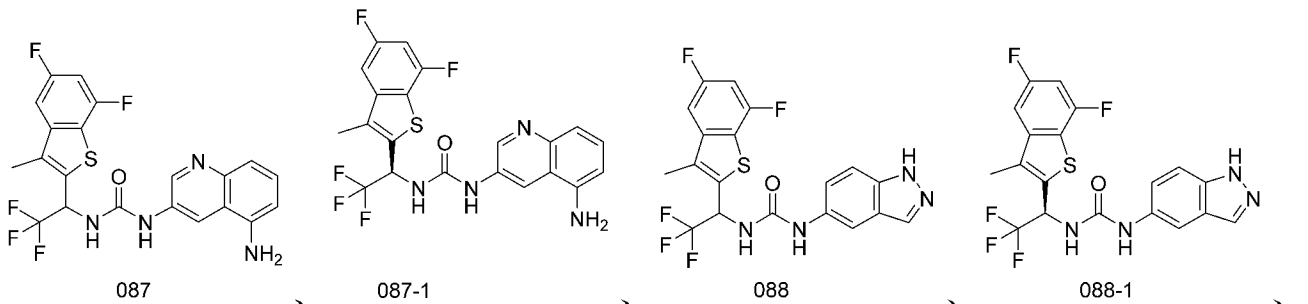
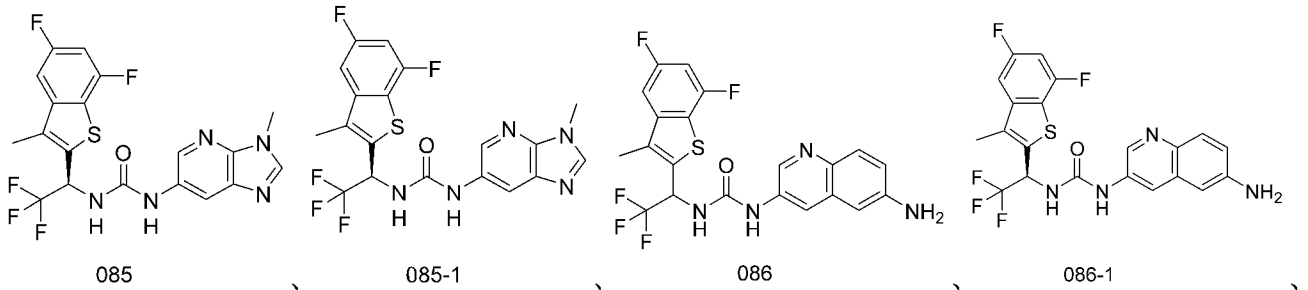
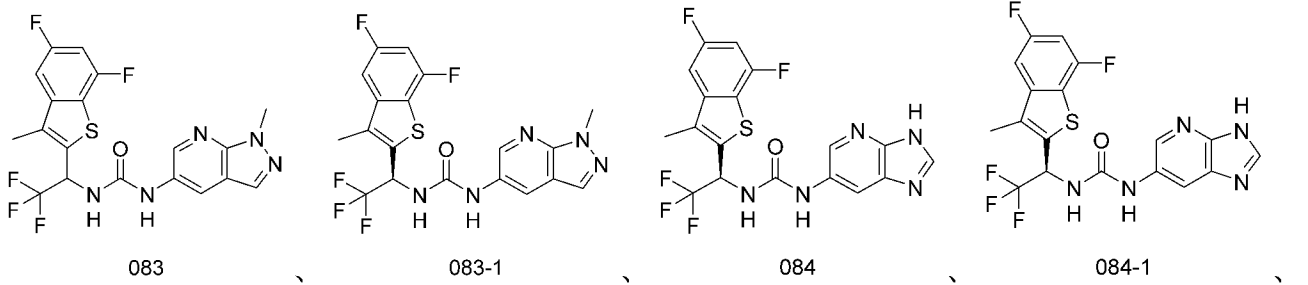
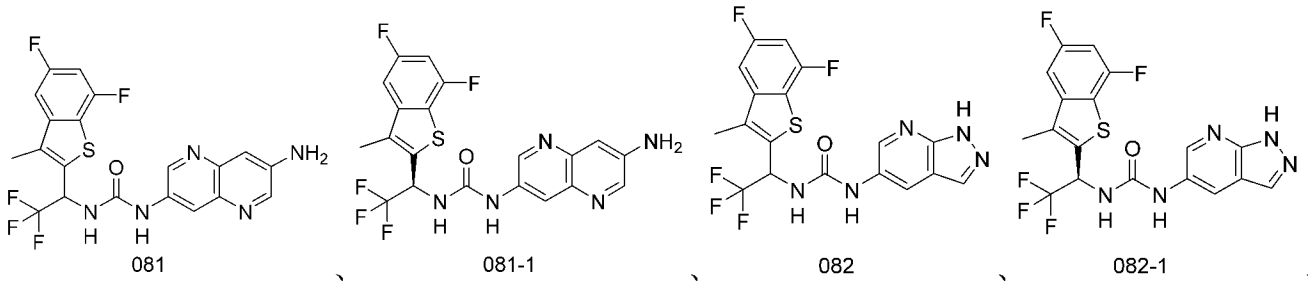


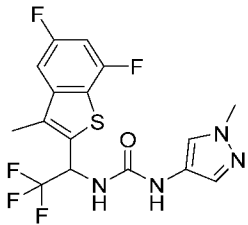
068



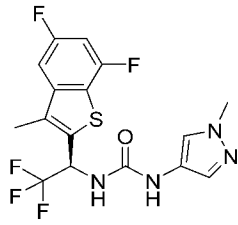
068-1



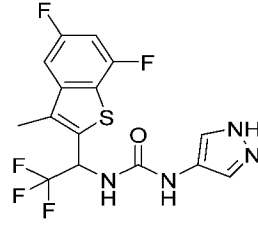




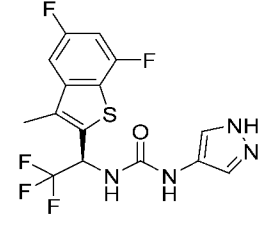
093



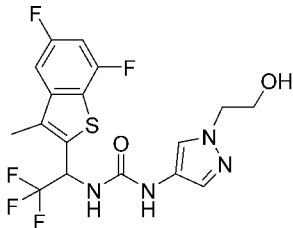
093-1



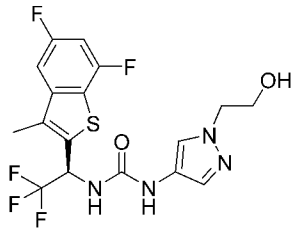
094



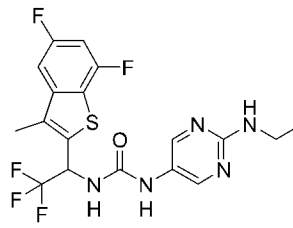
094-1



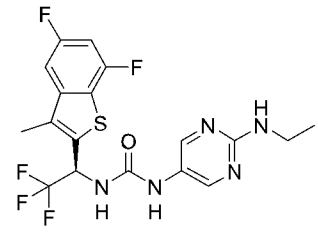
095



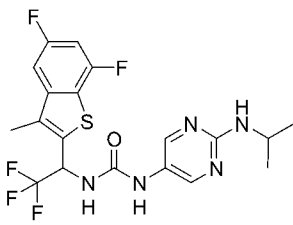
095-1



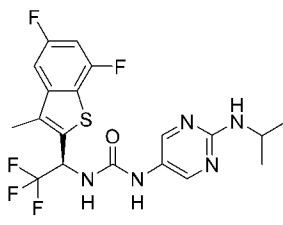
096



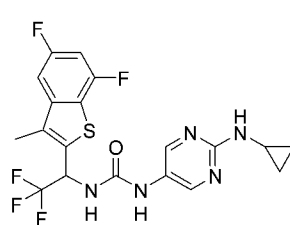
096-1



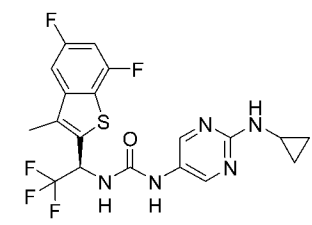
097



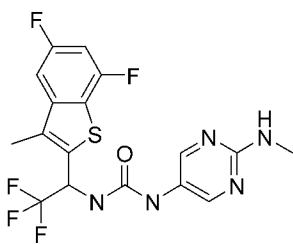
097-1



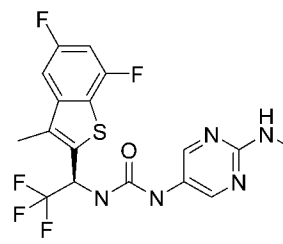
098



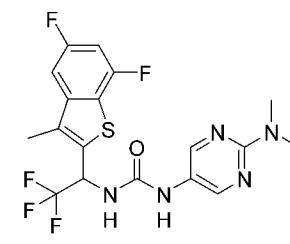
098-1



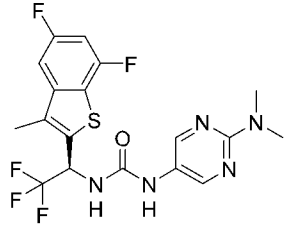
099



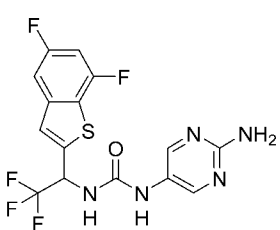
099-1



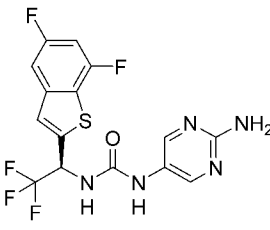
100



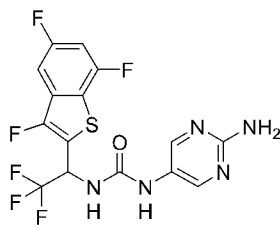
100-1



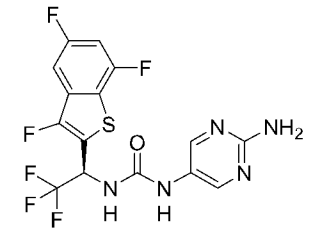
101



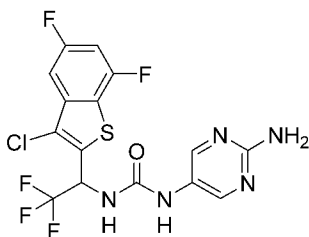
101-1



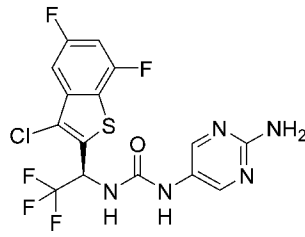
102



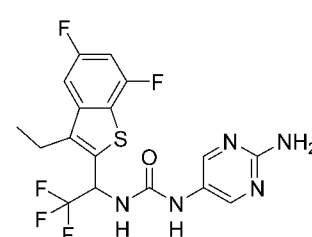
102-1



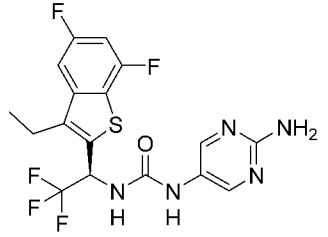
103



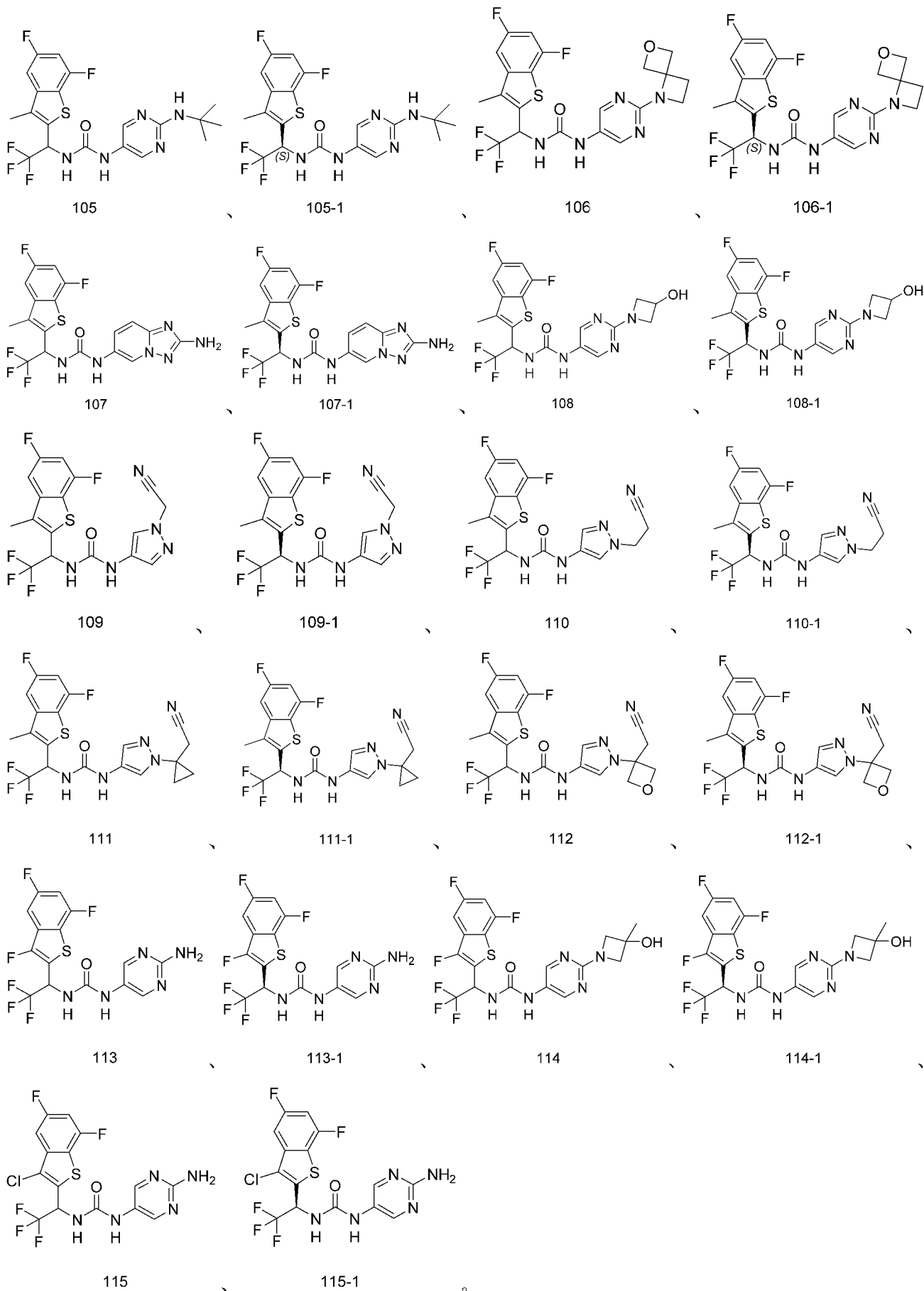
103-1



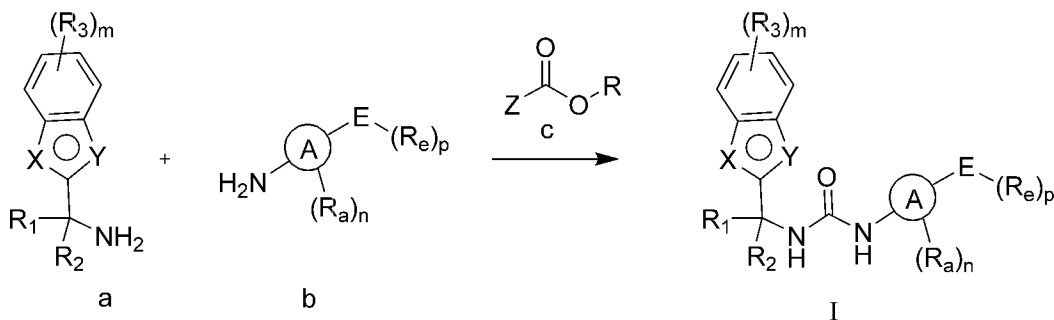
104



104-1



本发明还提供式I所示化合物的制备方法，包括以下步骤：



其中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_a 、 R_e 、环A、E、X、Y、m、n、p具有本文所述的定义；Z选自离去基团，如卤素，R选自 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷基- C_{6-10} 芳基，如苯基、甲基、苄基。

本发明进一步提供一种药物组合物，其包含本发明所述的式I化合物及其消旋体、立体异构体、互变异构体、氮氧化物、溶剂化物、多晶型物、代谢产物、酯、前药或其药学上可接受的盐。

在一些实施方案中，本发明所述的药物组合物进一步包含治疗有效量的本发明所述式I化合物及其消旋体、立体异构体、互变异构体、氮氧化物、溶剂化物、多晶型物、代谢产物、酯、前药或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。

所述药物组合物中的载体为“可接受的”，其可与组合物的活性成分相容（并且优选地，能够稳定活性成分）并且对被治疗的受试者不是有害的。可以使用一种或多种药物赋形剂用于递送活性化合物。

本发明进一步提供所述式I化合物及其消旋体、立体异构体、互变异构体、氮氧化物、溶剂化物、多晶型物、代谢产物、酯、前药或其药学上可接受的盐或所述药物组合物在制备PI3K α 抑制剂中的应用。

本发明进一步提供所述式I化合物及其消旋体、立体异构体、互变异构体、氮氧化物、溶剂化物、多晶型物、代谢产物、酯、前药或其药学上可接受的盐或所述药物组合物在制备预防和/或治疗癌症，例如肺癌，胃癌，子宫内膜癌，卵巢癌，膀胱癌，乳腺癌，结肠癌，脑癌，前列腺癌，皮肤癌和/或良性过度生长综合征的药物中的用途。

本发明进一步提供所述式I化合物及其消旋体、立体异构体、互变异构体、氮氧化物、溶剂化物、多晶型物、代谢产物、酯、前药或其药学上可接受的盐或所述药物组合物在制备预防和/或治疗PIK3CA相关过度生长（PROS）的药物中的用途。

本发明还提供了一种用于预防和/或治疗PI3K α 介导的疾病或病症的方法，该方法包括向需要这种治疗的患者单独施用治疗有效量的至少一种本发明的化合物或药物组合物，或任选地，与本发明的另一种化合物和/或至少一种其他类型的治疗剂组合。

根据一些实施方案，所述PI3K α 介导的疾病或症状选自癌症，例如肺癌，胃癌，子宫内膜

癌，卵巢癌，膀胱癌，乳腺癌，结肠癌，脑癌，前列腺癌，皮肤癌和/或良性过度生长综合征；根据一些实施方案，所述PI3K α 介导的疾病或症状为PIK3CA相关过度生长（PROS）。

有益效果

本发明提供的化合物具有良好PI3K α 抑制活性，能够用于与PI3K α 相关疾病的治疗，本发明化合物不仅具有良好的生物学活性，还改善了这类化合物的体内药代动力学性质，提升了化合物的成药性，并且具有良好的体内药效，安全性良好。

术语定义与说明

除非另有说明，本申请说明书和权利要求书中记载的基团和术语定义，包括其作为实例的定义、示例性的定义、优选的定义、表格中记载的定义、实施例中具体化合物的定义等，可以彼此之间任意组合和结合。这样的组合和结合后的基团定义及化合物结构，应当被理解为本申请说明书和/或权利要求书记载的范围内。

本申请通式定义中的术语“任选的”(或“任选地”、“任选”)意味着被零个、一个或多个取代基所取代的情形，例如“任选被一个、两个或更多个R取代”意味着可以不被R取代(无取代)或可以选择被一个、两个或更多个R取代。

“更多个”表示三个或三个以上。

除非另有说明，本说明书和权利要求书记载的数值范围相当于至少记载了其中每一个具体的整数数值。例如，数值范围“1-12”相当于记载了数值范围“1-12”中的每一个整数数值，即1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12。

术语“C₁₋₁₂烷基”应理解为表示具有1~12个碳原子的直链和支链烷基，“C₁₋₈烷基”表示具有1、2、3、4、5、6、7、或8个碳原子的直链和支链烷基，“C₁₋₆烷基”表示具有1、2、3、4、5或6个碳原子的直链和支链烷基。所述烷基是例如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、异丙基、异丁基、仲丁基、叔丁基、异戊基、2-甲基丁基、1-甲基丁基、1-乙基丙基、1,2-二甲基丙基、新戊基、1,1-二甲基丙基、4-甲基戊基、3-甲基戊基、2-甲基戊基、1-甲基戊基、2-乙基丁基、1-乙基丁基、3,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,1-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基或1,2-二甲基丁基等或它们的异构体。

术语“C₃₋₁₂环烷基”应理解为表示饱和的一价单环、二环(如稠环、桥环、螺环)烃环或三环烷烃，其具有3~12个碳原子，优选“C₃₋₁₀环烷基”，更优选“C₃₋₈环烷基”。术语“C₃₋₁₂环烷基”应理解为表示饱和的一价单环、二环(如桥环、螺环)烃环或三环烷烃，其具有3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个碳原子。所述C₃₋₁₂环烷基可以是单环烷基，如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基或环癸基，或者是二环烷基如龙脑基、吲哚基、六氢吲哚基、四氢萘基、十氢萘基、二环[2.1.1]己基、二环[2.2.1]庚基、二环[2.2.1]庚烯基、6,6-二甲基二环[3.1.1]庚基、2,6,6-三甲基二环[3.1.1]庚基、二环[2.2.2]辛基、2,7-二氮杂螺[3,5]壬烷基、2,6-二氮杂螺[3,4]辛烷基，或者是三环烷基如金刚烷基。

术语“C₆₋₁₄芳基”应理解为优选表示具有6~14个碳原子的一价芳香性或部分芳香性的单环、

二环(如稠环、桥环、螺环)或三环烃环,其可以是单芳族环或稠合在一起的多芳族环,优选“C₆₋₁₀芳基”。术语“C₆₋₁₄芳基”应理解为优选表示具有6、7、8、9、10、11、12、13或14个碳原子的一价芳香性或部分芳香性的单环、二环或三环烃环(“C₆₋₁₄芳基”),特别是具有6个碳原子的环(“C₆芳基”),例如苯基;或联苯基,或者是具有9个碳原子的环(“C₉芳基”),例如茚满基或茚基,或者是具有10个碳原子的环(“C₁₀芳基”),例如四氢化萘基、二氢萘基或萘基,或者是具有13个碳原子的环(“C₁₃芳基”),例如茈萘基,或者是具有14个碳原子的环(“C₁₄芳基”),例如蒽基。当所述C₆₋₂₀芳基被取代时,其可以为单取代或者多取代。并且,对其取代位点没有限制,例如可以为邻位、对位或间位取代。

术语“5-14元杂芳基”应理解为包括这样的一价单环、二环(如稠环、桥环、螺环)或三环芳族环系:其具有5~14个环原子且包含1-5个独立选自N、O和S的杂原子,例如“5-10元杂芳基”。术语“5-14元杂芳基”应理解为包括这样的一价单环、二环或三环芳族环系:其具有5、6、7、8、9、10、11、12、13或14个环原子,特别是5或6或9或10个碳原子,且其包含1-5个,优选1-3各独立选自N、O和S的杂原子并且,另外在每一种情况下可为苯并稠合的。“杂芳基”还指其中杂芳族环与一个或多个芳基、脂环族或杂环基环稠合的基团,其中所述连接的根基或点在杂芳族环上。非限制性实例包括1-、2-、3-、5-、6-、7-或8-吡啶基、1-、3-、4-、5-、6-或7-异吡啶基、2-、3-、4-、5-、6-或7-吡啶基、2-、3-、4-、5-、6-或7-咪唑基、2-、4-、5-、6-、7-或8-嘌呤基、1-、2-、3-、4-、6-、7-、8-或9-喹啶基、2-、3-、4-、5-、6-、7-或8-喹啉基、1-、3-、4-、5-、6-、7-或8-异喹啉基、1-、4-、5-、6-、7-或8-酞嗪基(phthalazinyl)、2-、3-、4-、5-或6-嘧啶基、2-、3-、5-、6-、7-或8-噻唑基、3-、4-、5-、6-、7-或8-噻吩基、2-、4-、6-或7-蝶啶基、1-、2-、3-、4-、5-、6-、7-或8-4aH咪唑基、1-、2-、3-、4-、5-、6-、7-或8-咪唑基咪唑基、1-、3-、4-、5-、6-、7-、8-或9-咪唑基、1-、2-、3-、4-、6-、7-、8-、9-或10-菲啶基、1-、2-、3-、4-、5-、6-、7-、8-或9-吡啶基、1-、2-、4-、5-、6-、7-、8-或9-啶基、2-、3-、4-、5-、6-、8-、9-或10-菲咯啉基、1-、2-、3-、4-、6-、7-、8-或9-吩嗪基、1-、2-、3-、4-、6-、7-、8-、9-或10-吩噻嗪基、1-、2-、3-、4-、6-、7-、8-、9-或10-吩嗪基、2-、3-、4-、5-、6-或1-、3-、4-、5-、6-、7-、8-、9-或10-苯并异喹啉基、2-、3-、4-或噻吩并[2,3-b]呋喃基、2-、3-、5-、6-、7-、8-、9-、10-或11-7H-吡嗪并[2,3-c]咪唑基、2-、3-、5-、6-或7-2H-呋喃并[3,2-b]-吡喃基、2-、3-、4-、5-、7-或8-5H-吡啶并[2,3-d]-邻-噻基、1-、3-或5-1H-吡啶并[4,3-d]-噻基、2-、4-或5-4H-咪唑并[4,5-d]噻唑基、3-、5-或8-吡嗪并[2,3-d]噻唑基、2-、3-、5-或6-咪唑并[2,1-b]噻唑基、1-、3-、6-、7-、8-或9-呋喃并[3,4-c]噻吩基、1-、2-、3-、4-、5-、6-、8-、9-、10或11-4H-吡啶并[2,3-c]咪唑基、2-、3-、6-或7-咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪基、7-苯并[b]噻吩基、2-、4-、5-、6-或7-苯并噻基、2-、4-、5-、6-或7-苯并咪唑基、2-、4-、4-、5-、6-或7-苯并噻唑基、1-、2-、4-、5-、6-、7-、8-或9-苯并氧杂基(benzoxapinyl)、2-、4-、5-、6-、7-或8-苯并噻基、1-、2-、3-、5-、6-、7-、8-、9-、10-或11-4H-吡咯并[1,2-b][2]苯并氮杂基(benzazapinyl)。典型的稠合杂芳基包括但不限于2-、3-、4-、5-、6-、7-或8-噻吩基、1-、3-、4-、5-、6-、7-或8-异喹啉基、2-、3-、4-、5-、6-或7-吡啶基、2-、3-、4-、5-、6-或7-苯并[b]噻吩基、2-、4-、5-、6-或7-苯并咪唑基、2-、4-、5-、6-或7-苯并咪唑基和2-、4-、5-、6-或7-苯并噻唑基。当所述5-14元杂芳基与

其它基团相连构成本发明的化合物时，可以为5-14元杂芳基环上的碳原子与其它基团相连，也可以为5-14元杂芳基环上的杂原子与其它基团相连。当所述5-14元杂芳基被取代时，其可以为单取代或者多取代。并且，对其取代位点没有限制，例如可以为杂芳基环上与碳原子相连的氢被取代，或者杂芳基环上与杂原子相连的氢被取代。

除非另有定义，术语“3-14元杂环基”是指饱和的或不饱和的非芳族的环或环系，例如，其是4-、5-、6-或7-元的单环、7-、8-、9-、10-、11-或12-元的二环(如稠环、桥环、螺环)或者10-、11-、12-、13-或14-元的三环环系，并且含有至少一个，例如1、2、3、4、5个或更多个选自O、S和N的杂原子，其中N和S还可以任选被氧化成各种氧化状态，以形成氮氧化物、-S(O)-或-S(O)₂-的状态。例如，所述“3-14元杂环基”可以是3-14元含N杂环基(含有至少一个N)。优选地，所述杂环基可以选自“3-10元杂环基”。术语“3-10元杂环基”意指饱和的或不饱和的非芳族的环或环系，并且含有至少一个选自O、S和N的杂原子。所述杂环基可以通过所述碳原子中的任一个或氮原子(如果存在的话)与分子的其余部分连接。所述杂环基可以包括稠合的或桥连的环以及螺环的环。特别地，所述杂环基可以包括但不限于：4元环，如氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基；5元环，如四氢呋喃基、二氧杂环戊烯基、吡咯烷基、咪唑烷基、吡啶烷基、吡咯啉基；或6元环，如四氢吡喃基、哌啶基、吗啉基、二噁烷基、硫代吗啉基、哌嗪基或三噁烷基；或7元环，如二氮杂环庚烷基。任选地，所述杂环基可以是苯并稠合的。所述杂环基可以是双环的，例如但不限于5,5元环，如六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-基环，或者5,6元双环，如六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基环。杂环基可以是部分不饱和的，即它可以包含一个或多个双键，例如但不限于二氢呋喃基、二氢吡喃基、2,5-二氢-1H-吡咯基、4H-[1,3,4]噁二嗪基、1,2,3,5-四氢噁唑基或4H-[1,4]噁嗪基，或者，它可以是苯并稠合的，例如但不限于二氢异喹啉基。所述3-14元杂环基与其它基团相连构成本发明的化合物时，可以为3-14元杂环基上的碳原子与其它基团相连，也可以为3-14元杂环基环上杂环原子与其它基团相连。例如当3-14元杂环基选自哌嗪基时，可以为哌嗪基上的氮原子与其它基团相连。或当3-14元杂环基选自哌啶基时，可以为哌啶基环上的氮原子和其对位上的碳原子与其它基团相连。

术语“螺环”是指两个环共用1个成环原子的环系。

术语“稠环”是指两个环共用2个成环原子的环系。

术语“桥环”是指两个环共用3个以上成环原子的环系。

术语“卤素”表示氟、氯、溴和碘。

“卤代”指被一个或多个卤素取代。

术语“氧代”是指取代基中的碳原子、氮原子或硫原子被氧化后形成的氧基取代(=O)。

术语“烷基氨基”指-NH-(烷基)或-N-(烷基)₂，其中烷基的定义如上所述。烷基氨基的非限制性实例包括：甲氨基、乙基氨基、丙基氨基、异丙基氨基、丁基氨基、二甲基氨基、甲基乙基氨基、二乙基氨基、二丙基氨基、甲基丙基氨基、二异丙基氨基、二丁基氨基等。

术语“烷基氧基”指-O-(烷基)，其中烷基的定义如上所述。烷氧基的非限制性实例包括：甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基。烷氧基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷基氧基、烷基氨基、卤素、

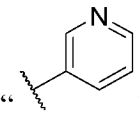
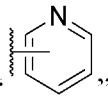
巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷基氧基或杂环烷基氧基。









术语“亚烷基氧基”和“氧基亚烷基”指-亚烷基-O-或-O-亚烷基-, 其中的亚烷基表示直链或支链饱和二价烃基。关于“亚烷基”的碳原子数的定义适用上文对“烷基”的定义。本领域技术人员能够理解, 亚烷基氧基或氧基亚烷基可以以任意方向与包含它的分子的其余部分连接, 即二者可以互换地使用。

术语“氮氧化物”是指叔胺类或含氮(芳)杂环类化合物结构中的氮原子经氧化而形成的化合物。

除非另有说明, 杂环基、杂芳基或亚杂芳基包括其所有可能的异构形式, 例如其位置异构体。因此, 对于一些说明性的非限制性实例, 可以包括在其1-、2-、3-、4-、5-、6-、7-、8-、9-、10-、11-、12-位等(如果存在)中的1、2个或更多个位置上取代或与其他基团键合的形式, 包括吡啶-2-基、亚吡啶-2-基、吡啶-3-基、亚吡啶-3-基、吡啶-4-基和亚吡啶-4-基; 噻吩基或亚噻吩基包括噻吩-2-基、亚噻吩-2-基、噻吩-3-基和亚噻吩-3-基; 吡唑-1-基、吡唑-3-基、吡唑-4-基、吡唑-5-基。

与化学键相交的波浪线(~~~~)用于表示基团与分子结构中其他原子的连接位置。如

 ”表示与吡啶基的3位连接。当基团连接位置不固定时, 以吡啶基为例, 可采用“ ”方式示出, 其表示可与吡啶基上任一可连接的位置进行连接。除非另有说明, 本申请中类似的表述均作上述相同的解释。

本发明所述化合物的化学结构中, 键“ ”表示未指定构型, “ ”或“ ”表示绝对构型, 即如果化学结构中存在立体异构体, 键“ ”可以为“ ”或“ ”, 或者同时包含“ ”和“ ”两种构型。

在本发明中, 所涉及的化合物亦包括经同位素标记的化合物, 所述经同位素标记的化合物与式I中所示的那些相同, 但是其中一或多个原子被原子质量或质量数不同于通常天然存在的原子质量或质量数的原子替代。可掺入本发明的化合物的同位素的实例包括H、C、N、O、S、F及Cl的同位素, 分别诸如²H、³H、¹³C、¹¹C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、¹⁷O、³²P、³⁵S、¹⁸F及³⁶Cl。含有上述同位素和/或其他原子的其他同位素的本发明的化合物、其前药、或者所述化合物或所述前药的药学上可接受的盐在本发明的范围内。本发明的某些经同位素标记的化合物, 例如掺入放射性同位素(诸如³H和¹⁴C)的化合物可用于药物和/或底物组织分布测定。氚(即³H)和碳14(即¹⁴C)同位素因易于制备和可检测性而成为特别优选的。再者, 以较重的同位素(诸如氘, 即²H或D)替代可提供源自更高的代谢稳定性的某些治疗优势(例如增加的体内半衰期或减少的剂量需求), 并因此可在某些情况下是优选的。本发明取代基中出现的氢未单独列明术语氘或氚并不表示排除氘或氚, 而是同样也可以包含氘或氚。

本领域技术人员可以理解, 式(I)所示化合物可以以各种药学上可接受的盐的形式存在。如果这些化合物具有碱性中心, 则其可以形成酸加成盐; 如果这些化合物具有酸性中心, 则其可

以形成碱加成盐；如果这些化合物既包含酸性中心(例如羧基)又包含碱性中心(例如氨基)，则其还可以形成内盐。

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

根据其分子结构，本发明的化合物可以是手性的，因此可能存在各种对映异构体形式。因而这些化合物可以以消旋体形式或光学活性形式存在。本发明的化合物涵盖了各手性碳为R或S构型的异构体或其混合物、消旋体。本发明的化合物或其中间体可以通过本领域技术人员公知的化学或物理方法分离为对映异构体化合物，或者以此形式用于合成。在外消旋的胺的情况下，通过与光学活性的拆分试剂反应，从混合物制得非对映异构体。适当的拆分试剂的示例是光学活性的酸，例如R和S形式的酒石酸、二乙酰酒石酸、二苯甲酰酒石酸、扁桃酸、苹果酸、乳酸、适当的N-保护的氨基酸(例如N-苯甲酰脯氨酸或N-苄磺酰基脯氨酸)或各种光学活性的樟脑磺酸。借助光学活性的拆分试剂(例如固定在硅胶上的二硝基苯甲酰基苯基甘氨酸、三乙酸纤维素或其它碳水化合物的衍生物或手性衍生化的异丁烯酸酯聚合物)，也可有利地进行色谱对映体拆分。用于此目的的适当的洗脱剂是含水或含醇的溶剂混合物，例如，己烷/异丙醇/乙腈。

可以根据已知的方法，例如通过萃取、过滤或柱层析来分离相应的稳定异构体。

术语“患者”是指包括哺乳动物在内的任何动物，优选小鼠、大鼠、其它啮齿类动物、兔、狗、猫、猪、牛、羊、马或灵长类动物，最优选人。

术语“治疗有效量”是指研究人员、兽医、医师或其它临床医师正在组织、系统、动物、个体或人中寻找的引起生物学或医学反应的活性化合物或药物的量，它包括以下一项或多项：(1)预防疾病：例如在易感染疾病、紊乱或病症但尚未经历或出现疾病病理或症状的个体中预防疾病、紊乱或病症。(2)抑制疾病：例如在正经历或出现疾病、紊乱或病症的病理或症状的个体中抑制疾病、紊乱或病症(即阻止病理和/或症状的进一步发展)。(3)缓解疾病：例如在正经历或出现疾病、紊乱或病症的病理或症状的个体中缓解疾病、紊乱或病症(即逆转病理和/或症状)。

附图说明

图1：受试化合物在Balb/c裸鼠上建立的xxT47D皮下荷瘤模型上的药效。

图2：受试化合物在给药后胰岛素水平的变化。

具体实施方式

下文将结合具体实施例对本公开的技术方案做更进一步的详细说明。应当理解，下列实施例仅为示例性地说明和解释本公开，而不应被解释为对本公开保护范围的限制。凡基于本公开上述内容所实现的技术均涵盖在本公开旨在保护的范围内。

除非另有说明，以下实施例中使用的原料和试剂均为市售商品，或者可以通过已知方法制备。

的四氢呋喃（10 mL）溶液。加入完毕后，室温下继续搅拌 1 小时。反应混合物 0 °C 下加入十水硫酸钠（5g）淬灭。过滤，滤饼用乙酸乙酯（30 mL）洗涤，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得到化合物 001d（2.8 g）。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.49 – 7.45 (m, 1H), 7.32 – 7.25 (m, 1H), 5.77 (t, 1H), 4.76 (t, 2H), 2.28 (s, 3H).

第四步 5,7-二氟-3-甲基-1-苯并噻吩-2-甲醛 001e

0 °C 下，向 001d（2.8 g）的二氯甲烷（20 mL）溶液中，加入戴斯马丁氧化剂（5.5 g）。加入完毕后，室温搅拌 2 小时。反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液（50 mL）淬灭。二氯甲烷萃取（3×50 mL）。合并有机相，用饱和氯化钠水溶液反洗（50 mL），有机相用无水硫酸钠干燥。过滤，滤液减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化，乙酸乙酯/石油醚（0-20%），得到化合物 001e（2.3 g）。

LC-MS (ESI, m/z): = 213.00 $[\text{M}+\text{H}]^+$

第五步 N-[(1E)-(5,7-二氟-3-甲基-1-苯并噻吩-2-基)亚甲基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 001f

室温下，向 001e（2.3 g）和叔丁基亚磺酰胺（2 g）的四氢呋喃（40 mL）中加入钛酸四乙酯（7.5 g），加入完毕后，氮气置换三次，80 °C 下搅拌过夜。所得混合物室温下用饱和氯化钠水溶液（20 mL）淬灭。所得混合物过滤，滤饼用乙酸乙酯（1×20 mL）洗涤。滤液用乙酸乙酯萃取（3×40 mL）。合并有机相，然后用饱和氯化钠溶液（40 mL）反洗，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化，乙酸乙酯/石油醚（0-50%），得到化合物 001f（3 g）。

LC-MS (ESI, m/z): = 316.00 $[\text{M}+\text{H}]^+$

第六步 N-[1-(5,7-二氟-3-甲基-1-苯并噻吩-2-基)-2,2,2-三氟乙基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 001g

氮气保护，室温下，向 001f（3 g）的四氢呋喃（30 mL）溶液中，加入四正丁基铵二氟代三苯基硅酸盐（5 g），降温至 -60 °C，继续搅拌 1 小时。然后滴加（三氟甲基）三甲基硅烷（5.5 g）。加入完毕后，-60 °C 继续搅拌 1 小时。然后升温至 -30 °C，搅拌 1 小时。然后在 -30 °C 下加入饱和氯化铵水溶液（50 mL）淬灭。反应混合物用乙酸乙酯萃取（3×50 mL）。合并有机相，用饱和氯化钠溶液反洗（50 mL），无水硫酸钠干燥。所得混合物过滤后，将滤液减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化，乙酸乙酯/石油醚（0-19%），得到化合物 001g（2.2 g）。

LC-MS (ESI, m/z): = 385.95 $[\text{M}+\text{H}]^+$

第七步 1-(5,7-二氟-3-甲基-1-苯并噻吩-2-基)-2,2,2-三氟乙胺 001h

室温下，将 001g（2.2 g）加入氯化氢 1,4-二氧六环（4M，20 mL）溶液中搅拌 2 小时。将反应液减压浓缩，然后用饱和碳酸氢钠水溶液调 pH=8，二氯甲烷（2×50 mL）萃取，有机相用无水硫酸钠干燥。过滤，滤液减压浓缩得到化合物 001h（1.4 g）。

LC-MS (ESI, m/z): = 264.95 $[\text{M}-16]^+$

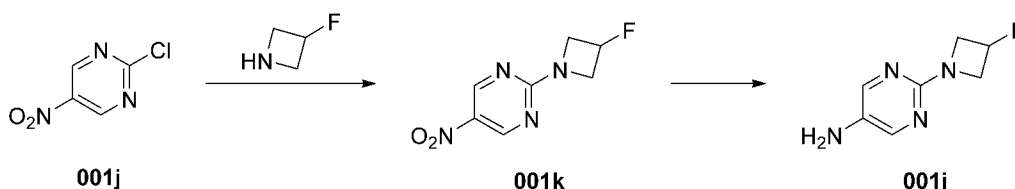
第八步 3-[1-(5,7-二氟-3-甲基-1-苯并噻吩-2-基)-2,2,2-三氟乙基]-1-[2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-5-基]脲 001

80 °C下, 001i (35.88 mg), 氯甲酸苯酯 (3 mL) 的吡啶 (3 mL) 溶液搅拌反应 1 小时。将反应液浓缩, 所得残留物溶于 N,N-二甲基甲酰胺溶液 (3 mL) 中, 然后加入 001h (50 mg) 和 N,N-二异丙基乙胺 (68.93 mg), 加入完毕后, 60 °C 搅拌 1 小时。反应混合物过滤, 滤饼用 N,N-二甲基甲酰胺 (1 mL) 洗涤。粗品通过高效液相纯化 (层析柱规格: Kinetex EVO C18 柱, 30 mm *150 mm, 5 μ m; 流动相 A: 水 (10 mmol/L 碳酸氢铵), 流动相 B: 乙腈; 流速: 60 毫升/分钟; 梯度: 8 分钟内 10% B 到 39% B) 得到化合物 001 (13.51 mg)。

LC-MS (ESI, m/z): = 475.80 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.41 (s, 2H), 8.32 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.66 – 7.60 (m, 1H), 7.51 – 7.43 (m, 1H), 6.26 – 6.15 (m, 1H), 5.58 - 5.35 (m, 1H), 4.37 - 4.25 (m, 2H), 4.08 - 3.96 (m, 2H), 2.46 (s, 3H).

中间体 001i 的合成



2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)-5-硝基咪唑 001k

在氮气保护下, 室温下, 向化合物 001j (5 g) 和 3-氟吡咯烷盐酸盐 (4.20 g) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (50 mL) 的混合溶液中, 加入碳酸钾 (12.99 g)。然后将温度升到 90°C, 搅拌反应 3 小时。然后反应液冷却至室温。反应混合物用水 (200 mL) 稀释, 然后用乙酸乙酯萃取 (3 \times 200 mL)。合并有机相, 用饱和食盐水反洗 (1 \times 300 mL), 有机相用无水硫酸钠干燥。所得混合物过滤后, 将滤液减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化, 乙酸乙酯/石油醚 (0-40%), 得到化合物 001k (2.5 g)。

LC-MS: (ESI, m/z) = 199.35 [M+H]⁺

2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)咪唑-5-胺 001i

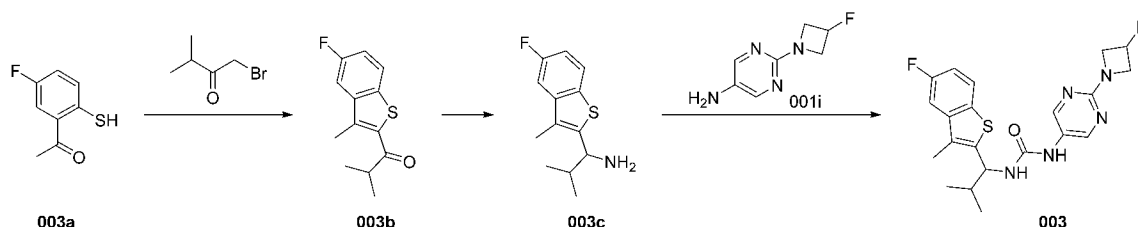
室温下向化合物 001k (2.3 g) 的甲醇 (25 mL) 溶液中加入钨碳 (1.15 g), 然后在氢气环境中搅拌反应 3 小时。过滤, 滤饼用甲醇 (3 \times 30 mL) 洗涤, 滤液减压浓缩。得到化合物 001i (1.5 g)。

LC-MS: (ESI, m/z) = 169.10 [M+H]⁺

实施例2

3-[1-(5,7-二氟-3-甲基-1-苯并噻吩-2-基)-2,2,2-三氟乙基]-1-{2-[(2-羟基-2-甲基丙基)氨基]咪唑-5-基}脲 002

3-[1-(5-氟-3-甲基-1-苯并噻吩-2-基)-2-甲基丙基]-1-[2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-5-基]脲
003



第一步 1-(5-氟-3-甲基-1-苯并噻吩-2-基)-2-甲基-1-丙酮 003b

向 003a (1.8 g, 参考“CN115403579A”制备得到) 和碳酸钾 (2.92 g) 的乙腈 (40 mL) 溶液中加入 1-溴-3-甲基丁烷-2-酮 (1.75 g), 加入完毕后, 80 °C 搅拌过夜。混合物过滤, 滤饼用乙酸乙酯 (1*10 mL) 洗涤。滤液减压浓缩, 所得残余物用硅胶柱层析纯化, 乙酸乙酯/石油醚 (0-30%), 得到化合物 003b (2 g)。

LC-MS (ESI, m/z): = 236.95 [M+H]⁺

第二步 1-(5-氟-3-甲基-1-苯并噻吩-2-基)-2-甲基丙-1-胺 003c

室温下, 向 003b (500 mg) 中加入乙酸铵 (1631mg) 甲醇 (5 mL) 溶液中, 加入无水硫酸钠 (300 mg)。加入完毕后, 室温搅拌 1 小时。然后加入氰基硼氢化钠 (133 mg)。加入完毕后, 80 °C 下搅拌过夜。将反应液减压浓缩, 所得残余物用硅胶柱层析纯化, 甲醇/二氯甲烷 (0-20%), 得到化合物 003c (400 mg)。

LC-MS (ESI, m/z): = 221.00 [M-16]⁺

第三步 3-[1-(5-氟-3-甲基-1-苯并噻吩-2-基)-2-甲基丙基]-1-[2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-5-基]脲 003

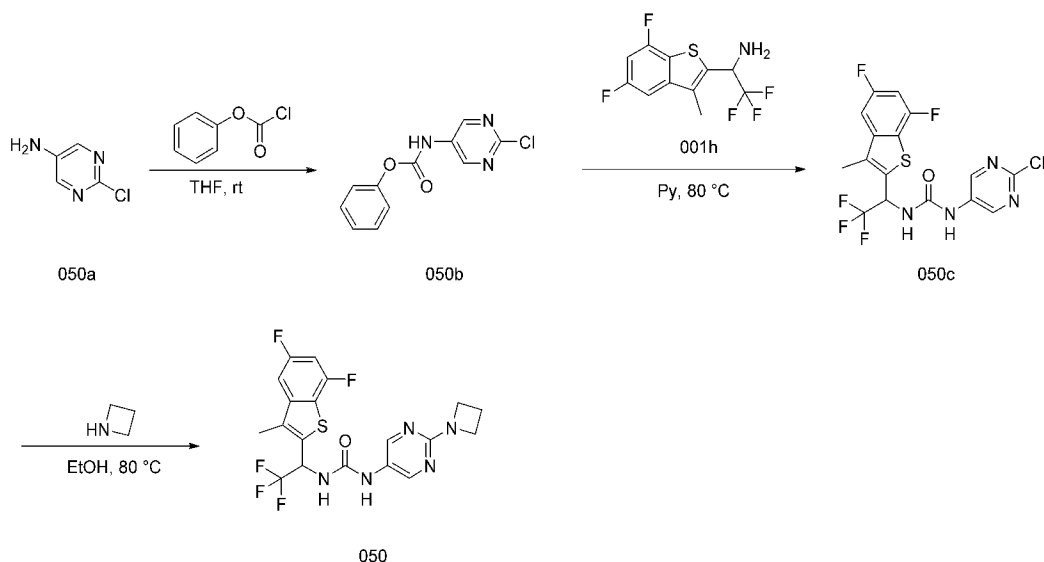
室温下, 向氯甲酸苯酯 (40 mg) 和 001i (43mg) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (3 mL) 溶液中, 加入 N,N-二异丙基乙胺 (82 mg), 加入完毕后, 搅拌 1 小时。然后加入 003c (50 mg)。升温到 60 °C, 继续搅拌 1 小时。混合物过滤, 滤饼用 N,N-二甲基甲酰胺 (1 mL) 洗涤, 滤液合并。粗品通过高效液相纯化 (层析柱规格: Kinetex EVO C18 柱, 30 mm *150 mm, 5 μ m; 流动相 A: 水(10 mmol/L 碳酸氢铵), 流动相 B: 乙腈; 流速: 60 毫升/分钟; 梯度: 8 分钟内 30% B 到 70% B) 得到化合物 003 (13.51mg, 15.9%)

LC-MS (ESI, m/z): = 431.90 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.38 (s, 2H), 8.20 (s, 1H), 7.94 – 7.88 (m, 1H), 7.55 – 7.49 (m, 1H), 7.23 – 7.16 (m, 1H), 6.86 (d, 1H), 5.56 - 5.35 (m, 1H), 4.90 (t, 1H), 4.36 - 4.23 (m, 2H), 4.07 - 3.94 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.07 – 1.96 (m, 1H), 1.02 (d, 3H), 0.87 (d, 3H).

实施例4

1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-5-基)-3-(1-(5,7-二氟-3-甲基苯并[b]噻吩-2-基)-2,2,2-三氟乙基)脲 050



第一步 (2-氯嘧啶-5-基)氨基甲酸苯酯 050b

在室温下，将化合物 050a (1 g) 和氯甲酸苯酯 (1.45 g) 溶于四氢呋喃 (15 mL)，室温搅拌反应 1 小时，所得混合物减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化，乙酸乙酯/石油醚 (0-20%)，得到化合物 050b (1.2 g)。

LC-MS: (ESI, m/z) = 250.10 [M+H]⁺

第二步 1-(2-氯嘧啶-5-基)-3-(1-(5,7-二氟-3-甲基苯并[b]噻吩-2-基)-2,2,2-三氟乙基)脲 050c

氮气保护，室温下向化合物 001h (500 mg) 的吡啶 (5 mL) 溶液中加入化合物 050b (466 mg)，80°C 下搅拌反应过夜。反应混合物冷却到室温。所得残余物减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化，乙酸乙酯/石油醚 (0-20%)，得到化合物 050c (400 mg)。

LC-MS: (ESI, m/z) = 437.00 [M+H]⁺

第三步 1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-5-基)-3-(1-(5,7-二氟-3-甲基苯并[b]噻吩-2-基)-2,2,2-三氟乙基)脲 050

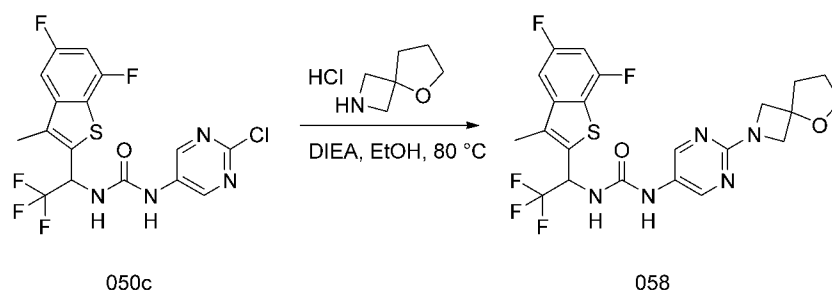
将化合物 050c (40 mg) 和氮杂环丁烷 (11 mg) 溶在无水乙醇 (1 mL) 中，升温至 80°C 继续搅拌过夜。将所得混合物过滤，滤饼用无水乙醇 (2 × 1 mL) 洗涤。所得混合物通过高效液相 (层析柱规格: XBridge BEH C18 OBD Prep Column 130, 5 μm 柱, 30*150 mm; 流动相 A: 水 (10 mmol/L 碳酸氢铵)，流动相 B: 乙腈; 流速: 60 毫升/分钟; 梯度: 8 分钟内 40% B 到 60% B) 纯化得到化合物 050 (18.44 mg)。

LC-MS: (ESI, m/z) = 457.80 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.34 (s, 2H), 8.24 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.65 – 7.60 (m, 1H), 7.50 – 7.42 (m, 1H), 6.25 – 6.14 (m, 1H), 4.01 – 3.93 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.32 – 2.22 (m, 2H).

实施例5

1-(2-(5-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-基)嘧啶-5-基)-3-(1-(5,7-二氟-3-甲基苯并[b]噻吩-2-基)-2,2,2-三氟乙基)脲 058



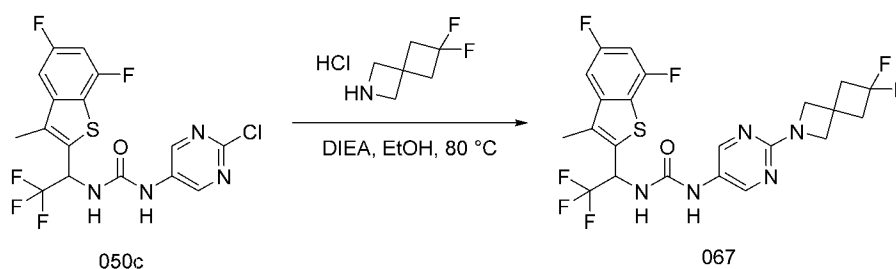
80°C下，将化合物 050c (40 mg)、5-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷盐酸盐 (27.40 mg) 和 N,N-二异丙基乙胺 (59.18 mg) 的乙醇 (1 mL) 溶液搅拌反应过夜。粗品反应液通过高效液相 (层析柱规格: YMC Triart C18 ExRs, 30 mm×150 mm, 5 μm, 流动相 A: 水 (10 mmol/L 碳酸氢铵), 流动相 B: 乙腈; 梯度: 45%B 到 65%B) 纯化得化合物 058 (15.24 mg)。

LC-MS (ESI): $m/z = 514.05 [M+H]^+$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.37 (s, 2H), 8.28 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.66 – 7.60 (m, 1H), 7.50 – 7.43 (m, 1H), 6.25 – 6.14 (m, 1H), 4.03 – 3.90 (m, 4H), 3.79 – 3.72 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.11 – 2.05 (m, 2H), 1.91 – 1.82 (m, 2H).

实施例6

1-(2-(6,6-二氟-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)嘧啶-5-基)-3-(1-(5,7-二氟-3-甲基苯并[b]噻吩-2-基)-2,2,2-三氟乙基)脲 067



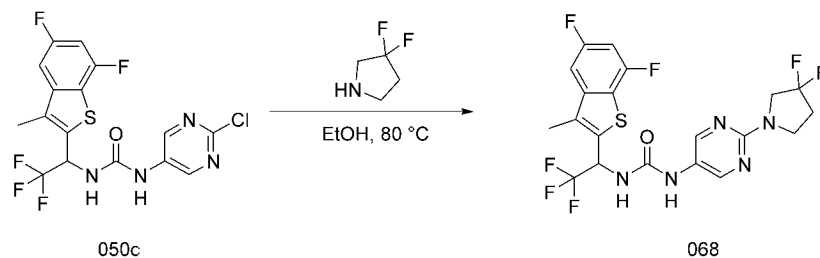
在室温下，向化合物 050c (40 mg) 和 6,6-二氟-2-氮杂螺[3.3]庚烷的盐酸盐 (31.06 mg) 的无水乙醇 (2 mL) 溶液中，滴加加入二异丙基乙基胺 (35.51 mg)。加入完毕后体系 80°C 下继续搅拌过夜。粗品通过高效液相 (层析柱规格: YMC Triart C18 ExRs 柱, 5 μm, 30 mm × 150 mm; 流动相 A: 水 (10 mmol/L 碳酸氢铵), 流动相 B: 乙腈; 流速: 60 毫升/分钟; 梯度: 50% B 到 74% B) 纯化得到化合物 067 (13.91 mg)。

LC-MS: (ESI, m/z) = 533.85 $[M+H]^+$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.37 (s, 2H), 8.29 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.66 – 7.60 (m, 1H), 7.51 – 7.43 (m, 1H), 6.26 – 6.14 (m, 1H), 4.07 (s, 4H), 2.90 – 2.80 (m, 4H), 2.45 (s, 3H).

实施例7

1-(1-(5,7-二氟-3-甲基苯并[b]噻吩-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-3-(2-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)嘧啶-5-基)脲 068



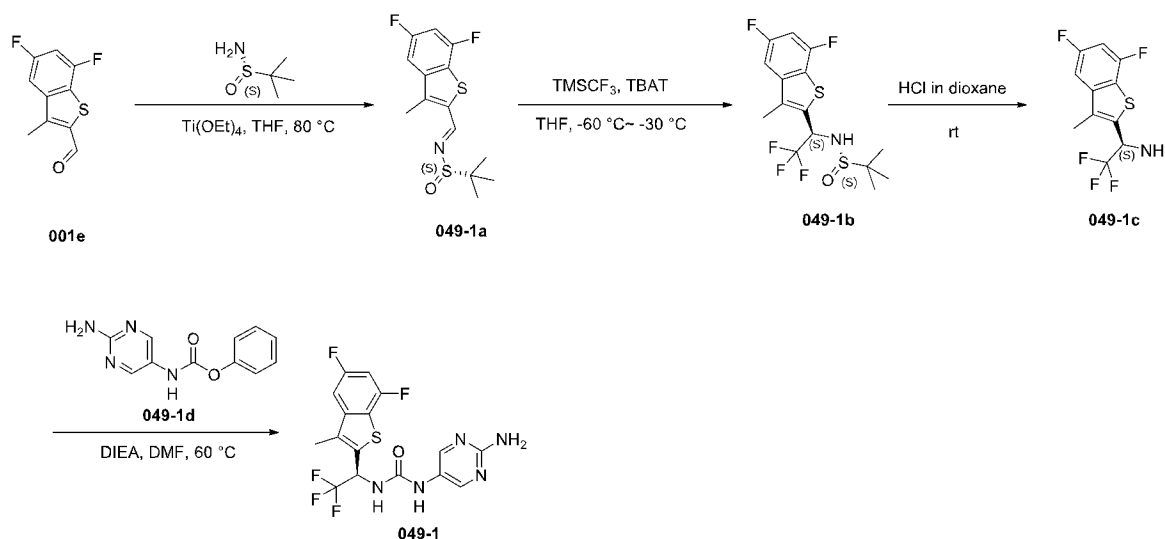
将化合物 050c (25 mg) 和 3,3-二氟吡咯烷 (13 mg) 溶在无乙醇 (1 mL) 中, 升温至 80°C 继续搅拌过夜。将所得混合物过滤, 滤饼用无水乙醇 (2 × 1 mL) 洗涤。粗品通过高效液相 (层析柱规格: XBridge BEH C18 OBD Prep Column 130, 5 μm, 30 mm × 150 mm; 流动相 A: 水 (10 mmol/L 碳酸氢铵), 流动相 B: 乙腈; 流速: 60 毫升/分钟; 洗脱梯度: 10 分钟内从 47% B 升至 63% B) 纯化得到化合物 068 (4.44 mg)。

LC-MS: (ESI, m/z) = 507.85 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 8.28 (s, 1H), 7.36 – 7.30 (m, 1H), 7.04 – 6.96 (m, 1H), 6.13 – 6.04 (m, 1H), 3.82 – 3.72 (m, 2H), 3.69 – 3.63 (m, 2H), 2.46 – 2.32 (m, 5H)。

实施例8

(*S*)-1-(2-氨基嘧啶-5-基)-3-(1-(5,7-二氟-3-甲基苯并[*b*]噻吩-2-基)-2,2,2-三氟乙基)脲 049-1



第一步 (*S*)-*N*-((5,7-二氟-3-甲基苯并[*b*]噻吩-2-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 049-1a 室温下, 向 001e (9.1 g) 和 (*S*)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (7.8 g) 的四氢呋喃 (90 mL) 溶液中加入钛酸四乙酯 (29.4 g)。加入完毕后, 将体系升温至 80°C 搅拌反应过夜。LCMS 监测反应完成。将反应体系降温至室温后用饱和氯化钠水溶液 (200 mL) 淬灭, 过滤, 滤饼用乙酸乙酯 (200 mL) 洗涤。滤液用乙酸乙酯萃取 (3 × 200 mL)。合并有机相并用饱和氯化钠溶液 (200 mL) 反洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化, 乙酸乙酯/石油醚 (0-15%), 得到化合物 049-1a (7.5 g)。

LC-MS (ESI, m/z) = 316.00 [M+H]⁺

第二步 (*S*)-*N*-((*S*)-1-(5,7-二氟-3-甲基苯并[*b*]噻吩-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-2-甲基丙烷-2-亚

磺酰胺 049-1b

室温下，将 049-1a (7.5 g) 溶在四氢呋喃 (80 mL) 溶液中，加入四正丁基铵二氟代三苯基硅酸盐 (19.3 g)，随后氮气置换三次并降温至 $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ ，搅拌 1 小时。随后缓慢滴加 (三氟甲基)三甲基硅烷 (13.5 g)，加入完毕后，反应体系于 $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ 继续搅拌 1 小时。然后升温至 $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ 继续搅拌 1 小时，然后 $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下加入饱和氯化铵水溶液 (100 mL) 淬灭反应，反应混合物用乙酸乙酯 ($3 \times 100\text{ mL}$) 萃取，合并有机相，并用饱和氯化钠溶液 (100 mL) 反洗，无水硫酸钠干燥后过滤，将滤液减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化，乙酸乙酯/石油醚 (0-10%)，得到化合物 049-1b (6.5 g)。

LC-MS (ESI, m/z) = 386.00 $[\text{M}+\text{H}]^+$

第三步 (S)-1-(5,7-二氟-3-甲基苯并[b]噻吩-2-基)-2,2,2-三氟乙-1-胺 049-1c

室温下，向 049-1b (6.5 g) 中加入氯化氢的 1,4-二氧六环溶液 (4 M, 80 mL) 并搅拌 2 小时。将反应液减压浓缩，将所得残留物溶于水 (100 mL) 中，用饱和碳酸氢钠溶液调至 $\text{pH}=8$ ，二氯甲烷 ($2 \times 100\text{ mL}$) 萃取，饱和氯化钠溶液 (100 mL) 反洗，无水硫酸钠干燥后过滤，将滤液减压浓缩得到化合物 049-1c (4.5 g)。

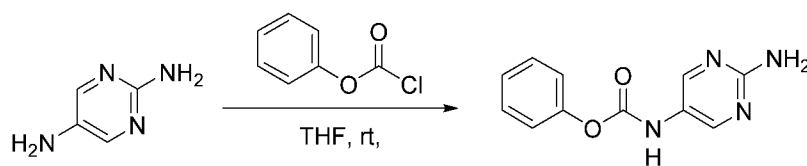
LC-MS (ESI, m/z) = 264.85 $[\text{M}-16]^+$

第四步 (S)-1-(2-氨基嘧啶-5-基)-3-(1-(5,7-二氟-3-甲基苯并[b]噻吩-2-基)-2,2,2-三氟乙基)脲 049-1

向 049-1c (400 mg, 1.422 mmol, 1 eq) 和 049-1d (360.19 mg) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (4 mL) 溶液中加入 N,N-二异丙基乙胺 (367.65 mg)， $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ 搅拌 1 h。将反应液倒入水 (50 mL) 中，反应混合物用乙酸乙酯萃取 ($3 \times 30\text{ mL}$)，有机相用饱和氯化钠溶液反洗 (30 mL)，无水硫酸钠干燥。过滤，滤液减压浓缩。所得残留物经 Prep_HPLC (层析柱规格: Kinetex $5\text{ }\mu\text{m}$ EVO C18, $30\text{ mm} \times 150\text{ mm}$; 流动相 A: 水 (10 mmol/L 碳酸氢铵)，流动相 B: 乙腈; 流速: 60 mL/min ; 洗脱梯度: 34% B 升至 46% B 用时 7 分钟; 检测波长: UV 254nm/220nm; 保留时间 (分钟): 6.99) 纯化得化合物 049-1 (63 mg)。

LC-MS: (ES, m/z) = 417.85 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.21 (s, 2H), 8.11 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.66 – 7.60 (m, 1H), 7.50 – 7.43 (m, 1H), 6.39 (s, 2H), 6.24 – 6.13 (m, 1H), 2.45 (s, 3H).



049-1d

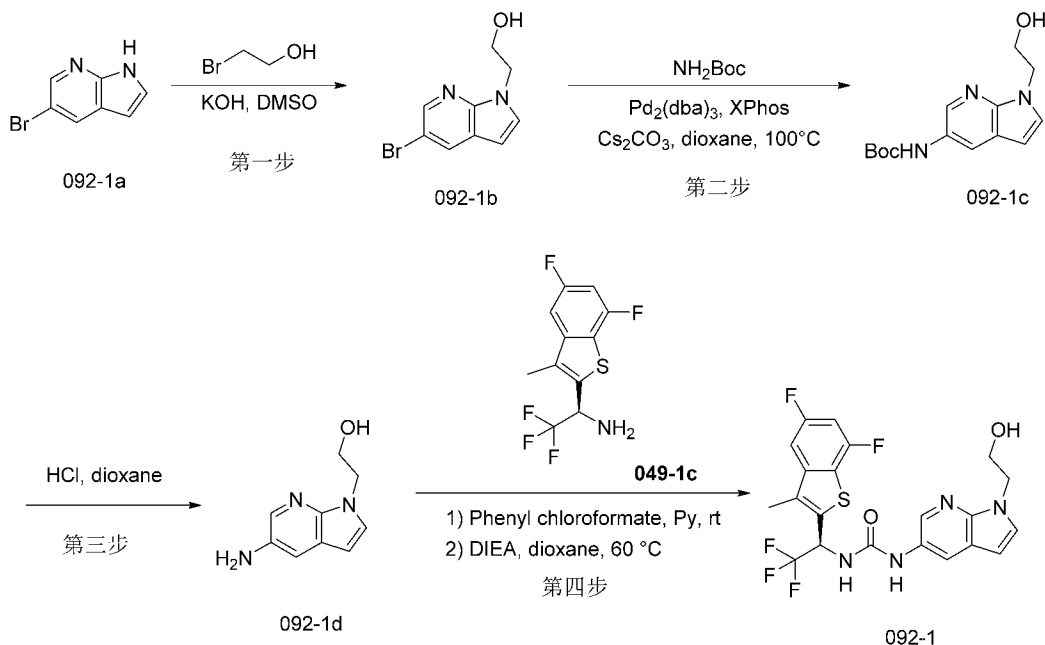
(2-氨基嘧啶-5-基)氨基甲酸苯酯 049-1d

氮气保护，室温下向 2,5-二氨基嘧啶 (500 mg) 的四氢呋喃 (5 mL) 溶液中加入氯甲酸苯酯 (853.09 mg)，搅拌反应 2 小时，所得残余物减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化，石油醚/乙酸乙酯 (10:1)，得到化合物 049-1d (400 mg)。

LC-MS: (ESI, m/z) = 231.10 $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例9

(S)-1-(1-(5,7-二氟-3-甲基苯并[b]噻吩-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-3-(1-(2-羟基乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)脲 092-1



第一步 2-(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)乙-1-醇 092-1b

0 °C 下，向 5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (2 g) 的二甲基亚砷 (20 mL) 溶液中，加入氢氧化钾 (2.3 g)，加入完毕后体系室温下继续搅拌 1 小时。0 °C 下，滴加 2-溴乙醇 (1.4 g)。加入完毕后体系室温下继续搅拌 2 小时。反应混合物用乙酸乙酯 (50 mL) 稀释，反应混合物用盐酸溶液 (1N) 酸化至 pH=6。反应混合物用乙酸乙酯萃取 (3 × 100 mL)。合并有机相，用氯化钠反洗 (1 × 100 mL)，硫酸钠干燥。所得混合物过滤后，将滤液减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化，乙酸乙酯/石油醚 (0%-50%)，得到化合物 092-1b (400 mg)。

LC-MS (ESI, m/z): = 240.85 [M+H]⁺

第二步 (1-(2-羟基乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氨基甲酸叔丁酯 092-1c

在氮气保护下，室温下，向 092-1b (350 mg) 和氨基甲酸叔丁酯 (680 mg) 的 1,4-二氧六环 (2 mL) 溶液中，加入碳酸铯 (1.4 g)，三(二亚苄基丙酮)二钯 (133 mg) 和 2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基联苯 (138 mg)，置换氮气气氛，然后体系 100 °C 下搅拌 2 小时。反应混合物用水 (50 mL) 稀释，乙酸乙酯萃取 (3 × 50 mL)。合并有机相，用氯化钠反洗 (1 × 50 mL)，硫酸钠干燥。所得混合物过滤后，将滤液减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化，乙酸乙酯/石油醚 (0%-40%)，得到化合物 092-1c (200 mg)。

LC-MS (ESI, m/z): = 278.00 [M+H]⁺

第三步 2-(5-氨基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)乙-1-醇 092-1d

室温下，向 092-1c (200 mg) 中，加入氯化氢的 1,4-二氧六环 (4 M, 8 mL)。加入完毕后体系室温下继续搅拌 1 小时。所得残余物减压浓缩，得到化合物 092-1d 的盐酸盐 (120 mg，

粗品)。

LC-MS (ESI, m/z): =178.00 [M+H]⁺

第四步 (S)-1-(1-(5,7-二氟-3-甲基苯并[b]噻吩-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-3-(1-(2-羟基乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)脲 092-1

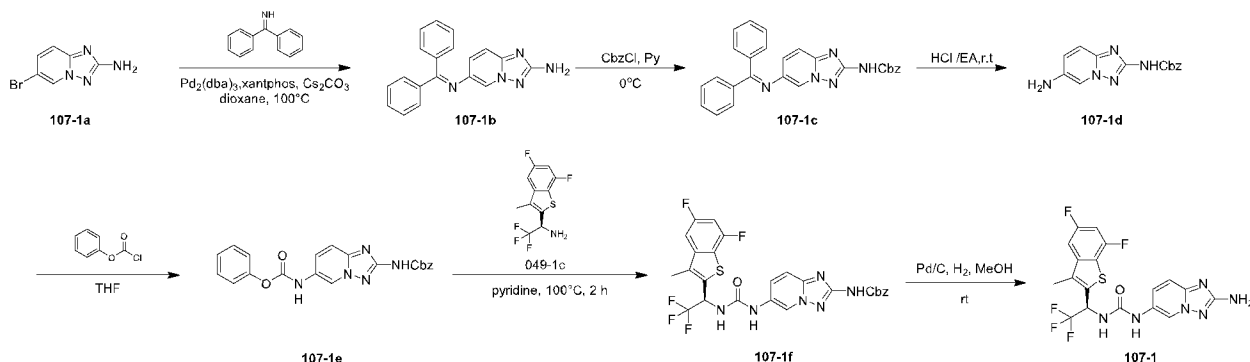
室温下, 向化合物 049-1c (53 mg) 的吡啶 (2 mL) 溶液中, 加入氯甲酸苄酯 (59 mg)。加入完毕后体系室温下继续搅拌 2 小时。所得残余物减压浓缩。所得混合物用 1,4-二氧六环 (2 mL) 溶解, 加入 *N,N*-二异丙基乙胺 (146 mg) 和 092-1d 的盐酸盐 (40 mg, 粗品), 加入完毕后体系 60°C 下继续搅拌 2 小时。所得残余物减压浓缩。反应混合物用 *N,N*-二甲基甲酰胺 (2 mL) 溶解, 粗品通过高效液相纯化 (层析柱规格: Sunfire C18 5 μ m, 30 mm * 150 mm; 流动相 A: 水 (0.1%甲酸), 流动相 B: 乙腈; 流速: 60 毫升/分钟; 梯度: 45%B 至 65%B 在 8 分钟内; 波长: 254nm/220nm) 得到化合物 092-1 (57 mg)。

LC-MS (ESI, m/z): = 484.75 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 8.53 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.66 – 7.61 (m, 1H), 7.52 – 7.42 (m, 2H), 6.36 (d, 1H), 6.29 – 6.18 (m, 1H), 4.92 – 4.87 (m, 1H), 4.27 – 4.22 (m, 2H), 3.75 – 3.68 (m, 2H), 2.48 (s, 3H).

实施例 10

(S)-1-(2-氨基-[1,2,4]三氮唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-(1-(5,7-二氟-3-甲基苯并[b]噻吩-2-基)-2,2,2-三氟乙基)脲 107-1



第一步 6-((二苯基亚甲基)氨基)-[1,2,4]三氮唑并[1,5-a]吡啶-2-胺 107-1b

氮气保护, 25°C 下向 107-1a (10 g) 的二氧六环 (100 mL) 溶液中加入二苯甲酮亚胺 (9.36 g), 碳酸铯 (45.88 g), 三(二亚苄基丙酮)二钯 (4.30 g) 和 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (5.43 g), 混合物在 100°C 下搅拌 16 小时。LCMS 显示有产物生成。将混合物降温, 然后过滤, 并用乙酸乙酯 (100 mL × 2) 洗涤。将滤液减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化, 乙酸乙酯/石油醚 = (0~30%), 得到化合物 107-1b (11.9 g)。

LCMS: (ESI, m/z) = 314.2 [M+H]⁺

第二步 (6-((二苯基亚甲基)氨基)-[1,2,4]三氮唑并[1,5-a]吡啶-2-基)氨基甲酸苄酯 107-1c

氮气保护, 0°C 下向 107-1b (2 g) 的二氯甲烷 (30 mL) 溶液中加入氯甲酸苄酯 (2.18 g) 和吡啶 (1.01 g), 0°C 下搅拌反应 1 小时。LCMS 显示有产物生成。反应混合物 0°C 下加入水

(80 mL) 淬灭, 用二氯甲烷萃取 (3 × 60 mL)。合并有机相, 用饱和食盐水反洗 (1 × 80 mL), 无水硫酸钠干燥。所得混合物过滤后, 将滤液减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析干法纯化, 乙酸乙酯/石油醚 (0~70%), 得到化合物 107-1c (0.75 g)。

LCMS: (ESI, m/z) = 448.2 [M+H]⁺

第三步 (6-氨基-[1,2,4]三氮唑并[1,5-a]吡啶-2-基)氨基甲酸苄酯 107-1d

室温下向 107-1c (750 mg) 的二氯甲烷 (12 mL) 溶液中加入盐酸的乙酸乙酯溶液 (5.88 mL, 4N), 反应体系在室温搅拌 2 小时, LCMS 显示有产物生成。然后将反应液旋干, 加入水 (4 mL) 稀释, 然后用饱和碳酸氢钠水溶液调 pH = 10, 用二氯甲烷萃取 (15 mL × 3), 合并有机相并旋干, 所得残余物用硅胶柱层析纯化, 二氯甲烷/甲醇 = (10:1), 得到化合物 107-1d (410 mg)。

LCMS: (ESI, m/z) = 284.1 [M+H]⁺

第四步 苯基 [1,2,4]三氮唑并[1,5-a]吡啶-2,6-二基二氨基甲酸苄酯 107-1e

氮气保护, 室温下向 107-1d (360 mg) 的四氢呋喃 (8 mL) 溶液中加入氯甲酸苄酯 (208.79 mg), 反应体系室温搅拌 2 小时, LCMS 显示有产物生成。将反应液旋干得到化合物 107-1e 的粗品 (534 mg), 粗品直接用于下一步。

LCMS: (ESI, m/z) = 404.2 [M+H]⁺

第五步 (S)-(6-(3-(1-(5,7-二氟-3-甲基苯并[b]噻吩-2-基)-2,2,2-三氟乙基)脲基)-[1,2,4]三氮唑并[1,5-a]吡啶-2-基)氨基甲酸苄酯 107-1f

在氮气保护下, 室温下 049-1c (290 mg) 和 107-1e 的粗品 (498.59 mg) 溶于吡啶 (6 mL) 中, 混合物在 80°C 下搅拌 2 小时。LCMS 监测有产物生成。反应液加入水 (30 mL) 稀释, 然后用乙酸乙酯萃取 (3 × 30 mL)。合并有机相, 用饱和柠檬酸溶液 (3 × 30 mL) 和饱和食盐水 (2 × 30 mL) 反洗, 无水硫酸钠干燥。所得混合物过滤后, 将滤液减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化, 石油醚/乙酸乙酯 (2:1), 得到化合物 107-1f (640 mg)。

LCMS: (ESI, m/z) = 591.1 [M+H]⁺

第六步 (S)-1-(2-氨基-[1,2,4]三氮唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-3-(1-(5,7-二氟-3-甲基苯并[b]噻吩-2-基)-2,2,2-三氟乙基)脲 107-1

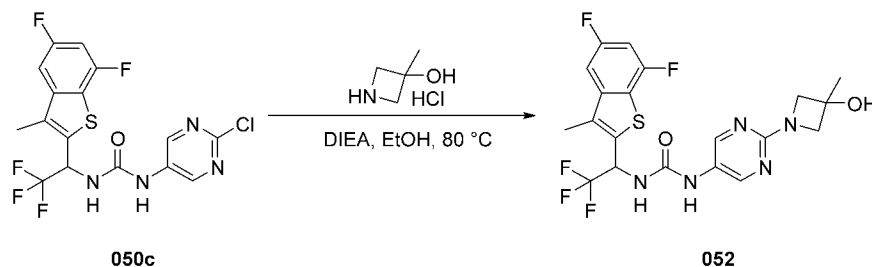
室温下向 107-1f (590 mg) 的甲醇 (10 mL) 溶液中加入 Pd/C (106 mg, Pd 含量 10%), 反应在氢气氛围中, 25°C 下搅拌 1 小时。LCMS 显示有产物生成。将混合物过滤, 并用甲醇 (20 mL × 2) 洗涤。浓缩滤液并用高效液相色谱法制备 (Column: Xbridge C18 19 × 250 mm, 10 μm; 流动相 A: 10 mmol NH₄HCO₃/H₂O, 流动相 B: ACN; 梯度: 44%B~49%B) 纯化得到化合物 107-1 (93.45 mg)。

LCMS: (ESI, m/z): 457.1 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.80 – 8.78 (m, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.66 – 7.61 (m, 1H), 7.50 – 7.43 (m, 1H), 7.31 – 7.22 (m, 2H), 6.28 – 6.18 (m, 1H), 5.87 (s, 2H), 2.48 (s, 3H).

实施例 11

1-(1-(5,7-二氟-3-甲基苯并[b]噻吩-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-3-(2-(3-羟基-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-5-基)脲 052



第一步 1-(1-(5,7-二氟-3-甲基苯并[b]噻吩-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-3-(2-(3-羟基-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-5-基)脲 052

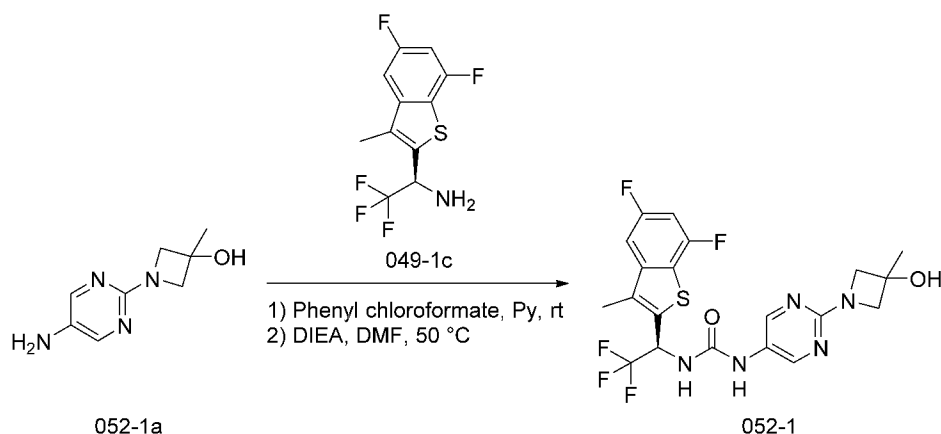
将 050c (40 mg) 和 3-甲基氮杂环丁烷-3-醇盐酸盐 (20 mg) 溶在无水乙醇 (2 mL) 中, 随后加入 *N,N*-二异丙基乙胺 (0.25 mL) 并升温至 80°C 继续搅拌过夜。将所得混合物冷却至室温, 然后过滤, 滤饼用无水乙醇 (1 × 1 mL) 洗涤。粗品通过高效液相 (层析柱规格: Sunfire C18 5 μm, 30*150 mm; 流动相 A: 水 (0.1% 甲酸), 流动相 B: 乙腈; 流速: 60 毫升每分钟; 梯度: 8 分钟内 32% B 到 58% B) 纯化得到化合物 052 (9.13 mg)。

LC-MS: (ESI, m/z) = 488.00 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.35 (s, 2H), 8.25 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.66 – 7.60 (m, 1H), 7.50 – 7.42 (m, 1H), 6.25 – 6.13 (m, 1H), 5.55 (s, 1H), 3.87 – 3.79 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 1.41 (s, 3H)。

实施例 12

(*S*)-1-(1-(5,7-二氟-3-甲基苯并[b]噻吩-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-3-(2-(3-羟基-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-5-基)脲 052-1



第一步 (*S*)-1-(1-(5,7-二氟-3-甲基苯并[b]噻吩-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-3-(2-(3-羟基-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-5-基)脲 052-1

将 049-1c 和氯甲酸苯酯 (84 mg) 溶在吡啶 (2 mL) 中, 室温下搅拌 1 小时。将反应混合物减压浓缩后溶在 *N,N*-二甲基乙酰胺 (2 mL) 中, 随后加入 *N,N*-二异丙基甲胺 (205 mg) 和化合物 052-1a (96 mg, 参考专利“WO2022265993A1”中的合成步骤) 并升温至 50°C 继续搅拌 1 小时。将反应混合物降温至室温后过滤, 滤饼用 *N,N*-二甲基甲酰胺 (2 × 1 mL) 洗涤。粗品

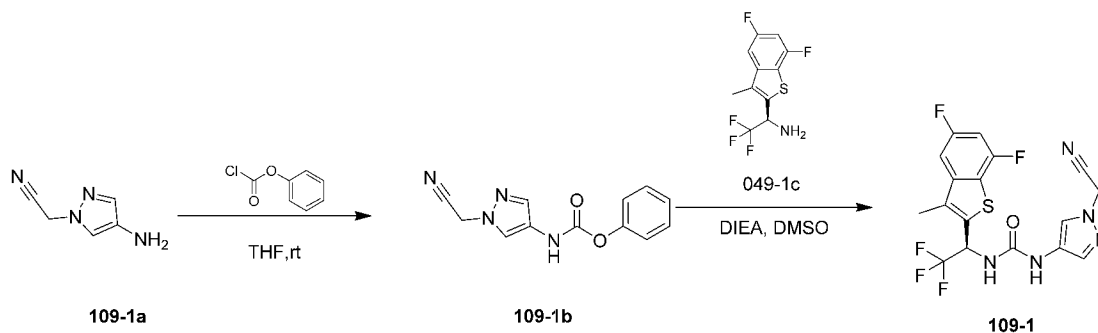
通过高效液相(层析柱规格: XBridge BEH C18 OBD Prep Column 130, 5 μm , 30 mm * 150 mm; 流动相 A: 水 (10 mmol/L 碳酸氢铵), 流动相 B: 乙腈; 流速: 60 毫升每分钟; 梯度: 8 分钟内 30% B 到 56% B) 纯化得到化合物 052-1 (52.78 mg)。

LC-MS: (ESI, m/z) = 487.75 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.35 (s, 2H), 8.23 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.65 – 7.60 (m, 1H), 7.49 – 7.41 (m, 1H), 6.25 – 6.14 (m, 1H), 5.54 (s, 1H), 3.87 – 3.79 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 1.41 (s, 3H).

实施例 13

(*S*)-1-(1-(氰甲基)-1H-吡唑-4-基)-3-(1-(5,7-二氟-3-甲基苯并[*b*]噻吩-2-基)-2,2,2-三氟乙基)脲 109-1



第一步 (1-(氰甲基)-1H-吡唑-4-基)氨基甲酸苯酯 109-1b

氮气保护, 室温下向 109-1a (100 mg) 的四氢呋喃 (5 mL) 溶液中加入氯甲酸苯酯 (134.81 mg), 反应体系在室温搅拌 16 小时。然后将反应液旋干, 得到化合物 109-1b (160 mg, 粗品)。粗品直接用于下一步。

LCMS: (ESI, m/z): 243.1 [M+H]⁺;

第二步 (*S*)-1-(1-(氰甲基)-1H-吡唑-4-基)-3-(1-(5,7-二氟-3-甲基苯并[*b*]噻吩-2-基)-2,2,2-三氟乙基)脲 109-1

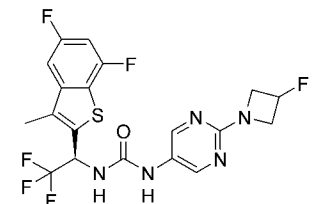
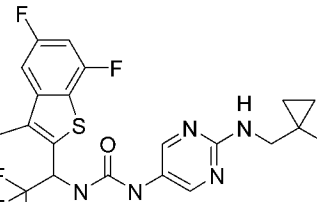
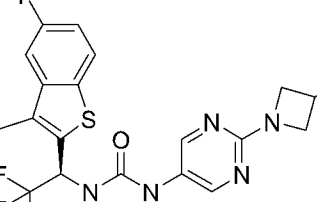
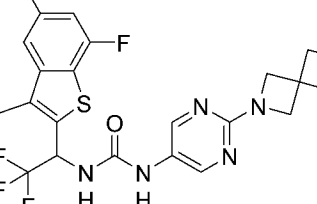
氮气保护, 室温下向 049-1c (150 mg) 的二甲基亚砜 (6 mL) 溶液中加入 109-1b (150 mg) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (205.49 mg), 室温下搅拌反应 2 小时。反应混合物加入水 (50 mL) 并用乙酸乙酯萃取 (3 \times 30 mL)。合并有机相, 用饱和食盐水反洗 (2 \times 50 mL), 无水硫酸钠干燥。所得混合物过滤后, 将滤液减压浓缩。所得残余物用 prep-HPLC (Waters 2767/QDA), Column: Xbridge C18, 19*250mm, 10 μm ; 流动相 A: 10 mmol NH₄HCO₃/H₂O, 流动相 B: 乙腈; 流速: 20 ml/min; 梯度: 53%~53%) 纯化, 得到化合物 109-1 (99.81 mg)。

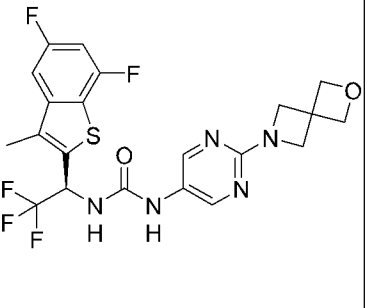
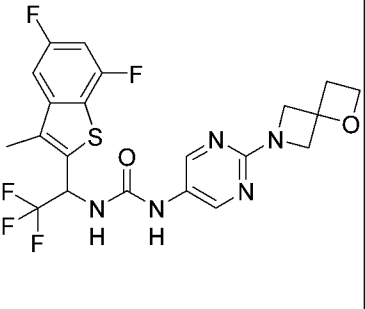
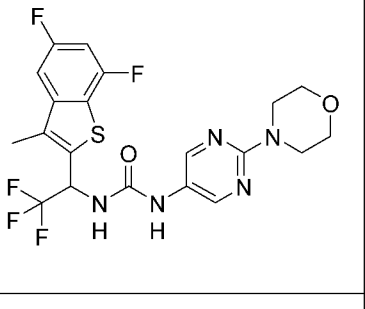
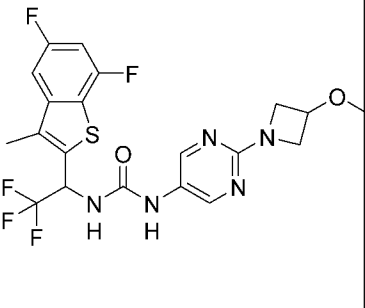
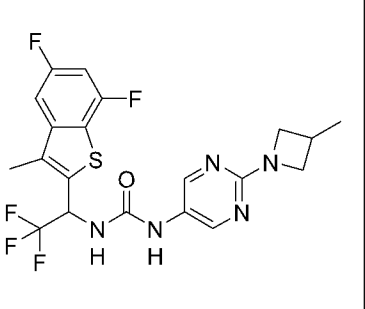
LCMS: (ESI, m/z): 430.0 [M+H]⁺;

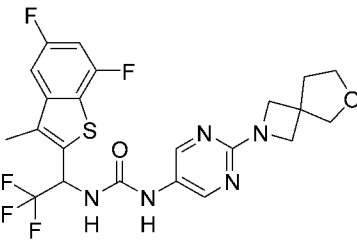
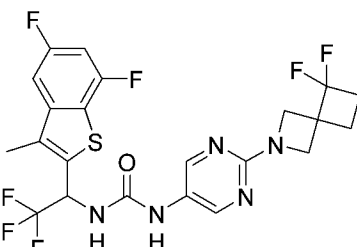
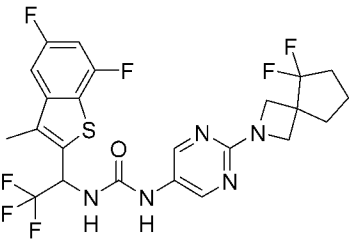
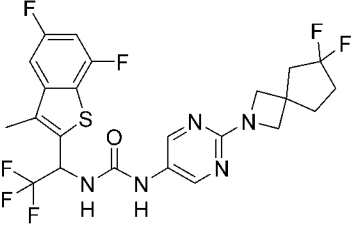
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.37 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.65 – 7.60 (m, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.49 – 7.42 (m, 1H), 6.24 – 6.14 (m, 1H), 5.39 (s, 2H), 2.46 (s, 3H).

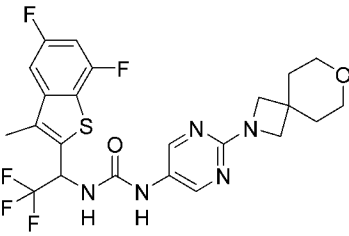
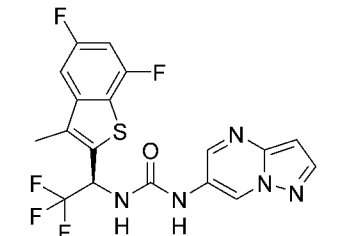
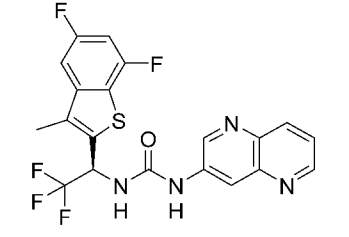
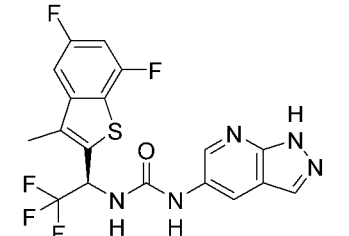
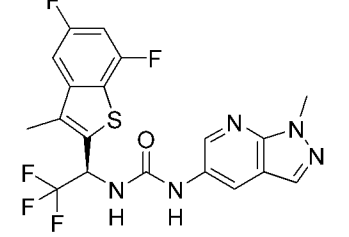
使用与上述实施例中类似的条件, 制备了如下表 1 中的化合物, 将这些化合物的结构表征数据一并列于表 1。

表 1

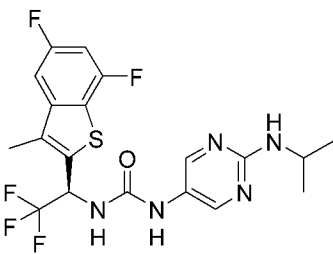
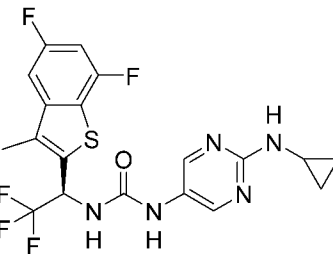
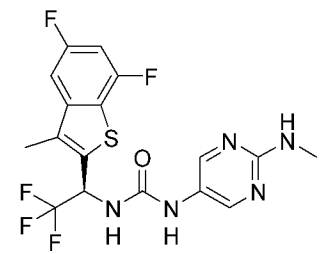
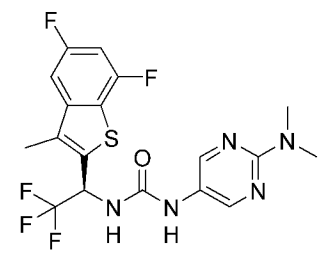
化合物	结构	名称	[M+H] ⁺	¹ H-NMR 数据
001-1		(S)-1-(1-(5,7-二氟-3-甲基苯并[b]噻吩-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-3-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)咪唑-5-基)脲	476.00	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.40 (s, 2H), 8.32 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.65 – 7.61 (m, 1H), 7.50 – 7.42 (m, 1H), 6.25 – 6.14 (m, 1H), 5.57 – 5.37 (m, 1H), 4.37 – 4.25 (m, 2H), 4.09 – 3.97 (m, 2H), 2.46 (s, 3H).
004		1-(1-(5,7-二氟-3-甲基苯并[b]噻吩-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-3-(2-((1-羟环丙基)甲基)氨基)咪唑-5-基)脲	487.80	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.24 (s, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.66 – 7.61 (m, 1H), 7.50 – 7.43 (m, 1H), 6.79 – 6.74 (m, 1H), 6.24 – 6.13 (m, 1H), 5.36 (s, 1H), 3.42 (d, 2H), 2.45 (s, 3H), 0.52 – 0.48 (m, 4H).
006-1		(S)-1-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)咪唑-5-基)-3-(2,2,2-三氟-1-(5-氟-3-甲基苯并[b]噻吩-2-基)乙基)脲	457.75	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.41 (s, 2H), 8.34 (s, 1H), 8.07 – 8.01 (m, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.69 – 7.63 (m, 1H), 7.36 – 7.29 (m, 1H), 6.21 – 6.10 (m, 1H), 5.58 – 5.36 (m, 1H), 4.38 – 4.24 (m, 2H), 4.10 – 3.95 (m, 2H), 2.43 (s, 3H).
056		1-(2-(氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)咪唑-5-基)-3-(1-(5,7-二氟-3-甲基苯并[b]噻吩-2-基)-2,2,2-三氟乙基)脲	499.80	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.36 (s, 2H), 8.27 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.65 – 7.61 (m, 1H), 7.50 – 7.43 (m, 1H), 6.25 – 6.14 (m, 1H), 4.70 (s, 4H), 4.14 (s, 4H), 2.45 (s, 3H).

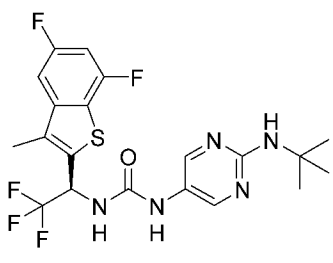
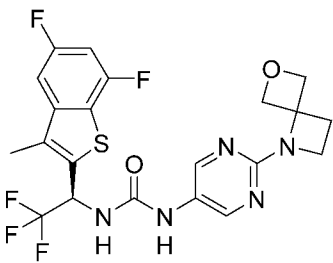
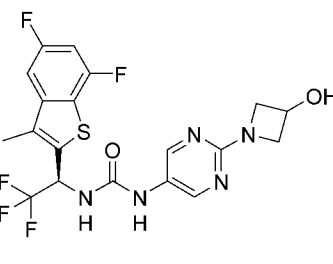
056-1		(S)-1-(2-(2-(氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)嘧啶-5-基)-3-(1-(5,7-二氟-3-甲基苯并[b]噻吩-2-基)-2,2,2-三氟乙基)哌	499.75	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.36 (s, 2H), 8.25 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.65 – 7.60 (m, 1H), 7.50 – 7.42 (m, 1H), 6.24 – 6.13 (m, 1H), 4.70 (s, 4H), 4.14 (s, 4H), 2.45 (s, 3H).
057		1-(2-(1-(氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚基-6-基)嘧啶-5-基)-3-(1-(5,7-二氟-3-甲基苯并[b]噻吩-2-基)-2,2,2-三氟乙基)哌	500.15	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.37 (s, 2H), 8.29 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.66 – 7.60 (m, 1H), 7.51 – 7.42 (m, 1H), 6.26 – 6.14 (m, 1H), 4.46 – 4.39 (m, 2H), 4.25 – 4.19 (m, 2H), 4.08 – 4.02 (m, 2H), 2.88 – 2.81 (m, 2H), 2.45 (s, 3H).
069		1-(1-(5,7-二氟-3-甲基苯并[b]噻吩-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-3-(2-吗啉基嘧啶-5-基)哌	488.15	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.41 (s, 2H), 8.30 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.66 – 7.61 (m, 1H), 7.51 – 7.43 (m, 1H), 6.26 – 6.15 (m, 1H), 3.67 – 3.58 (m, 8H), 2.46 (s, 3H).
070		1-(1-(5,7-二氟-3-甲基苯并[b]噻吩-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-3-(2-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-5-基)哌	487.80	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.36 (s, 2H), 8.28 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.65 – 7.60 (m, 1H), 7.50 – 7.42 (m, 1H), 6.26 – 6.13 (m, 1H), 4.32 – 4.24 (m, 1H), 4.20 – 4.13 (m, 2H), 3.81 – 3.76 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.45 (s, 3H).
071		1-(1-(5,7-二氟-3-甲基苯并[b]噻吩-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-3-(2-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-5-基)哌	471.80	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.33 (s, 2H), 8.26 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.65 – 7.60 (m, 1H), 7.50 – 7.42 (m, 1H), 6.25 – 6.14 (m, 1H), 4.12 – 4.05 (m, 2H), 3.57 – 3.50 (m, 2H), 2.78 – 2.69 (m, 1H), 2.45

				(s, 3H), 1.22 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).
072		1-(2-(6-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷-2-基)咪唑啉-5-基)-3-(1-(5,7-二氟-3-甲基苯并[b]噻吩-2-基)-2,2,2-三氟乙基)脲	513.80	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.37 (s, 2H), 8.28 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.65 – 7.60 (m, 1H), 7.50 – 7.42 (m, 1H), 6.25 – 6.13 (m, 1H), 3.95 (s, 4H), 3.79 (s, 2H), 3.75 – 3.69 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.16 – 2.09 (m, 2H).
073		1-(2-(5,5-二氟-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)咪唑啉-5-基)-3-(1-(5,7-二氟-3-甲基苯并[b]噻吩-2-基)-2,2,2-三氟乙基)脲	534.10	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{Chloroform-}d$) δ 8.39 (s, 2H), 7.23 – 7.13 (m, 2H), 6.93 – 6.85 (m, 1H), 6.19 – 6.07 (m, 1H), 5.97 – 5.83 (m, 1H), 4.51 (d, 2H), 4.06 (d, 2H), 2.60 – 2.46 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.16 – 2.07 (m, 2H).
074		1-(2-(5,5-二氟-2-氮杂螺[3.4]辛-2-基)咪唑啉-5-基)-3-(1-(5,7-二氟-3-甲基苯并[b]噻吩-2-基)-2,2,2-三氟乙基)脲	547.80	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.39 (s, 2H), 8.30 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.66 – 7.60 (m, 1H), 7.50 – 7.43 (m, 1H), 6.26 – 6.13 (m, 1H), 4.04 (d, 2H), 3.83 (d, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.19 – 2.01 (m, 4H), 1.77 – 1.66 (m, 2H).
075		1-(2-(6,6-二氟-2-氮杂螺[3.4]辛-2-基)咪唑啉-5-基)-3-(1-(5,7-二氟-3-甲基苯并[b]噻吩-2-基)-2,2,2-三氟乙基)脲	547.85	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.36 (s, 2H), 8.27 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.66 – 7.59 (m, 1H), 7.50 – 7.42 (m, 1H), 6.25 – 6.13 (m, 1H), 3.98 – 3.83 (m, 4H), 2.47 – 2.35 (m, 5H), 2.22 – 2.02 (m, 4H).

076		1-(2-(7-氧杂-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基)嘧啶-5-基)-3-(1-(5,7-二氟-3-甲基苯并[b]噻吩-2-基)-2,2,2-三氟乙基)脲	528.20	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.35 (s, 2H), 8.28 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.66 – 7.60 (m, 1H), 7.50 – 7.42 (m, 1H), 6.25 – 6.13 (m, 1H), 3.74 (s, 4H), 3.57 – 3.50 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 1.74 – 1.67 (m, 4H).
077-1		(S)-1-(1-(5,7-二氟-3-甲基苯并[b]噻吩-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-3-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基)脲	441.75	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 9.24 (s, 1H), 8.53 – 8.49 (m, 1H), 8.09 – 8.05 (m, 1H), 7.65 – 7.58 (m, 1H), 7.49 – 7.39 (m, 1H), 6.67 – 6.63 (m, 1H), 6.29 – 6.20 (m, 1H), 5.79 (s, 2H), 2.48 (s, 3H).
078-1		(S)-1-(1-(5,7-二氟-3-甲基苯并[b]噻吩-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-3-(1,5-萘啶-3-基)脲	452.75	¹ H NMR (400 MHz, Methanol- <i>d</i> ₄) δ 8.82 (d, 1H), 8.79 – 8.76 (m, 1H), 8.57 – 8.54 (m, 1H), 8.29 – 8.25 (m, 1H), 7.58 – 7.52 (m, 1H), 7.38 – 7.32 (m, 1H), 7.04 – 6.97 (m, 1H), 6.23 – 6.15 (m, 1H), 2.43 (s, 3H).
082-1		(S)-1-(1-(5,7-二氟-3-甲基苯并[b]噻吩-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)脲	441.95	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.52 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.67 – 7.61 (m, 1H), 7.51 – 7.43 (m, 1H), 6.32 – 6.20 (m, 1H), 2.49 (s, 3H).
083-1		(S)-1-(1-(5,7-二氟-3-甲基苯并[b]噻吩-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-3-(1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)脲	455.75	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.76 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.67 – 7.61 (m, 1H), 7.50 – 7.43 (m, 1H), 6.30 – 6.19 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.48

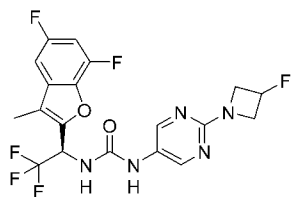
084-1		(S)-1-(1-(5,7-二氟-3-甲基苯并[b]噻吩-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-3-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)脲	441.75	(s, 3H). ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.07 – 12.35 (m, 1H), 8.86 – 8.61 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.20 (brs, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.66 – 7.61 (m, 1H), 7.50 – 7.43 (m, 1H), 6.30 – 6.19 (m, 1H), 2.49 (s, 3H).
085-1		(S)-1-(1-(5,7-二氟-3-甲基苯并[b]噻吩-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-3-(3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)脲	455.95	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.72 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.67 – 7.61 (m, 1H), 7.51 – 7.43 (m, 1H), 6.31 – 6.21 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.49 (s, 3H).
093-1		(S)-1-(1-(5,7-二氟-3-甲基苯并[b]噻吩-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-3-(1-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-4-基)脲	405.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.21 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.65 – 7.59 (m, 2H), 7.49 – 7.42 (m, 1H), 7.32 (d, 1H), 6.23 – 6.12 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.45 (s, 3H).
096-1		(S)-1-(1-(5,7-二氟-3-甲基苯并[b]噻吩-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-3-(2-(乙基氨基)咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)脲	446.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.24 (s, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.65 – 7.61 (m, 1H), 7.50 – 7.42 (m, 1H), 6.96 – 6.89 (m, 1H), 6.24 – 6.14 (m, 1H), 3.28 – 3.19 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.11 – 1.06 (m, 3H).

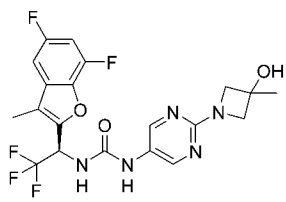
097-1		(S)-1-(1-(5,7-二氟-3-甲基苯并[b]噻吩-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-3-(2-(异丙基氨基)咪唑-5-基)脲	460.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.23 (s, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.65 - 7.61 (m, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.24 - 6.13 (m, 1H), 4.00 - 3.90 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.11 (d, 6H).
098-1		(S)-1-(2-(环丙基氨基)咪唑-5-基)-3-(1-(5,7-二氟-3-甲基苯并[b]噻吩-2-基)-2,2,2-三氟乙基)脲	458.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.28 (s, 2H), 8.14 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.65 - 7.61 (m, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.24 - 6.14 (m, 1H), 2.66 - 2.59 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 0.66 - 0.59 (m, 2H), 0.44 - 0.39 (m, 2H).
099-1		(S)-1-(1-(5,7-二氟-3-甲基苯并[b]噻吩-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-3-(2-(甲基氨基)咪唑-5-基)脲	432.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.26 (s, 2H), 8.11 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.66 - 7.60 (m, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 1H), 6.91 - 6.85 (m, 1H), 6.25 - 6.14 (m, 1H), 2.75 (d, 3H), 2.45 (s, 3H).
100-1		(S)-1-(1-(5,7-二氟-3-甲基苯并[b]噻吩-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-3-(2-(二甲基氨基)咪唑-5-基)脲	446.0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.34 (s, 2H), 8.17 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.65 - 7.61 (m, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 1H), 6.25 - 6.14 (m, 1H), 3.07 (s, 6H), 2.46 (s, 3H).

105-1		(S)-1-(2-(叔丁基氨基)-5-(2,4-二氟苯基)-3-(1-(5,7-二氟-3-甲基苯并[b]噻吩-2-基)-2,2,2-三氟乙基)脲	474.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.23 (s, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.66 – 7.61 (m, 1H), 7.50 – 7.43 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.23 – 6.13 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.34 (s, 9H).
106-1		(S)-1-(2-(6-氧杂-1-氮杂螺[3.3]庚-1-基)噻吩-5-基)-3-(1-(5,7-二氟-3-甲基苯并[b]噻吩-2-基)-2,2,2-三氟乙基)脲	500.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.43 (s, 2H), 8.27 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.66 – 7.61 (m, 1H), 7.50 – 7.43 (m, 1H), 6.26 – 6.16 (m, 1H), 5.27 (d, 2H), 4.51 (d, 2H), 3.82 – 3.76 (m, 2H), 2.61 – 2.55 (m, 2H), 2.46 (s, 3H).
108-1		(S)-1-(1-(5,7-二氟-3-甲基苯并[b]噻吩-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-3-(2-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)脲	474.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.35 (s, 2H), 8.24 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.66 – 7.60 (m, 1H), 7.50 – 7.42 (m, 1H), 6.25 – 6.14 (m, 1H), 5.64 (d, 1H), 4.57 – 4.48 (m, 1H), 4.21- 4.14 (m, 2H), 3.75 – 3.69 (m, 2H), 2.45 (s, 3H).

生物学评价

测试中使用的对照化合物的结构如下，其合成步骤参见WO2022265993A1:

化合物	结构	名称	[M+H] ⁺	¹ H-NMR数据
对照化合物A		(R)-1-(1-(5,7-二氟-3-甲基苯并咪唑-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-3-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)脲	460.25	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.43 - 8.40 (m, 3H), 7.86 (d, 1H), 7.46 - 7.37 (m, 2H), 6.11 - 6.00 (m, 1H), 5.58 - 5.37 (m, 1H), 4.37 - 4.25 (m, 2H), 4.09 - 3.97 (m, 2H), 2.30 (s, 3H).

对照化合物B		(R)-1-(1-(5,7-二氟-3-甲基苯并呋喃-2-基)-2,2,2-三氟乙基)-3-(2-(3-羟基-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-5-基)脲	471.90	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.37 - 8.33 (m, 3H), 7.82 (d, 1H), 7.46 - 7.37 (m, 2H), 6.10 - 5.99 (m, 1H), 5.55 (s, 1H), 3.87 - 3.79 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 1.41 (s, 3H).
--------	---	--	--------	--

测试例 1、本试验目的是利用 ADP-Glo 荧光素酶发光检测方法测定受试化合物在 PI3K α 和 PI3K α (H1047R) 上的抑制效果。

试验材料及仪器

A. 试剂信息

名称	生产厂家	货号
PI3 kinase (p110 α /p85 α), FLAG-tag	BPS Bioscience	40620
PIP2:PS lipid kinase substrate	Invitrogen	PV5100
PI3 kinase [p110 α (H1047R)/p85 α], FLAG-tag	BPS Bioscience	40641
Ultra-pure ATP	Promega	V9158
ADP-Glo kinase Kit	Promega	V9102
二硫苏糖醇 (DTT)	Sigma	D0632
氯化镁	Sigma	M1028
HEPES	Sigma	H3375
EGTA	Sigma	E3889
CHAPS	Merck	10810118001
氯化钠	Sigma-Aldrich	7647-14-5
二甲基亚砜 (HPLC 级)	Sigma-Aldrich	D5879-1L
纯净水	Watsons	GB19298

B. 耗材信息

仪器名称	生产厂家	货号
384 孔白色浅孔板	Corning	4512
96 孔尖底稀释板	Greiner	651201
Echo 化合物板	LABCYTE	LP-0200
0.22 μ m 无菌滤器	Millipore	SLGV033RS
50 mL 离心管	Corning	430829
15 mL 离心管	Corning	430052

仪器名称	生产厂家	货号
加样槽	Thermo Fisher	8093-11

C. 仪器信息

仪器名称	生产厂家	货号
自动化微量移液系统	LABCYTE	Echo550
超低温冷冻冰箱 (-80 度)	青岛海尔股份有限公司	DW-86L628
医用低温保存箱 (-25 度)	青岛海尔股份有限公司	DW-25L262
医用冷藏箱(2~8 °C)	青岛海尔股份有限公司	HYC-360
离心机	Eppendorf	5810R
电子分析天平	METTLER TOLEDO	XP56
pH 计	HANNA Instruments	hi2215 pH/ORP meter
恒温振荡器	Grant Instruments	Grant-bio Thermo-shaker PHMP
微孔板多功能读板仪	Perkin Elmer	Envision 2104 Multilabel Reader
16 通道电动移液器(1-30 μ L)	Thermo Fisher	4671030BT
12 道电动移液器 (0.5-10 μ L)	梅特勒托利多	17013797
12 道电动移液器 (5-50 μ L)	梅特勒托利多	17013799
12 道电动移液器 (20-300 μ L)	梅特勒托利多	17013800

实验步骤

a. 反应缓冲液的配制

以 10 毫升为例，实验当天现配现用：

成分	储液浓度	终浓度	添加量
HEPES, PH=7.5	1 M	50 mM	500 μ L
氯化镁	1 M	3 mM	30 μ L
二硫苏糖醇	1 M	2 mM	20 μ L
EGTA, PH=8.4	100 mM	1 mM	100 μ L
氯化钠	5 M	100 mM	200 μ L
CHAPS%	10%	0.03%	30 μ L
去离子水	-	-	9120 μ L
总体积			10,000 μ L

b. 化合物配制

用 DMSO 将待测化合物配置成 100x 浓度原液，使用多道电动移液器梯度稀释化合物，使用自动化微量移液系统 Echo550 转移 50 nL 测试化合物至 384 孔微体积实验板中，其中阴性对照和阳性对照区域的孔内只加入 50 nL 的 100% DMSO 溶液。

c. 实验步骤

使用反应缓冲液配制 PI3K α 和 PI3K α (H1047R)酶溶液以及底物混合溶液，反应液中酶和底物终浓度如下：

测试靶点	酶浓度/孔	底物 ATP 浓度	底物 PIP2 浓度
PI3K α	0.125ng	250 μ M	20 μ M
PI3K α (H1047R)	3.125ng	150 μ M	10 μ M

化合物转移完成后向上述 384 孔实验板按照图示每孔加入 2.5 μ L PI3Ks 酶溶液（化合物孔和 ZPE 孔）或者 2.5 μ L 反应缓冲液（HPE 孔），1000 rpm 离心 1 分钟，然后将 384 孔板放置于恒温孵箱中，在 25 $^{\circ}$ C 下预孵育 10 分钟。孵育完成后向每孔再加入 2.5 μ L 的底物混合溶液以启动反应（总反应体积为 5 μ L），并将 384 孔板放于恒温孵箱中，在 25 $^{\circ}$ C 下反应 60 分钟。反应结束后先加入 5 μ L 的 ADP-Glo reagent（Promega, #V9102，提前解冻平衡至室温）以停止反应，在恒温孵箱中以 25 $^{\circ}$ C 孵育 60 分钟后，向每孔再加入 10 μ L Kinase Detection Substrate（Promega, #V9102，提前解冻平衡至室温），离心混匀，然后在恒温孵箱中以 25 $^{\circ}$ C 孵育 30 分钟。在 Envision 2104 多功能读板仪上读取荧光值，每孔所读反应信号值即为原始数据，并以该原始数据分析化合物在 PI3K 激酶上半抑制浓度。

实验结果

本实验使用 IDBS 公司编写的，整合于 Microsoft Excel 环境的软件 XLfit 进行测试数据处理与分析。首先分别计算阳性对照孔和阴性对照孔反应信号平均值，再根据公式“单孔抑制率 = (阴性对照信号平均值 - 单孔信号值)/(阴性对照信号平均值 - 阳性对照信号平均值)*100%”即可计算出每个化合物孔的反应抑制率百分比。然后将浓度和对应的抑制率数据导入 XLfit 软件中，利用软件中的 Dose Response One Site 205 模型，采用四参数法抑制率-浓度曲线进行拟合，并计算出化合物的半抑制浓度（IC₅₀ 值）。

化合物	IC ₅₀ (nM) H1047R	IC ₅₀ (nM) WT
001	56.3	435
001-1	21.8	103.1
002	81.7	303
003	110	313
004	56.5	76.1
006-1	52.1	78.2
049-1	35.5	49.9
050	25.1	74.2
052	48.4	65.6
052-1	26	95
056	62.4	178

056-1	25.2	97.5
057	54.5	91.0
058	67.4	403
067	83	508
068	102	801
070	67.9	181
071	83	238
072	59.1	115.4
076	73	136.5
077-1	55.7	149.2
078-1	69.6	300.9
082-1	23.4	65.6
083-1	46.5	111
084-1	16.4	40.8
085-1	18.4	54.4
092-1	38	142
093-1	44	129
096-1	13.6	62.7
097-1	17.7	77.7
098-1	31.5	109
099-1	12.1	52.1
100-1	19.5	75.3
106-1	24	57
107-1	29.5	68.4
108-1	22.5	33.8
109-1	40	102

实验结论

以上数据显示，本发明的代表性化合物具有良好的PI3K α 抑制活性。

测试例2 受试化合物对E545K突变的MCF7细胞抑制活性

材料和试剂

试剂/耗材	品牌	货号
FBS	Gibco	10091148
EMEM	ATCC	30-2003
人胰岛素	Santa Cruz Biotechnology	sc-360248
磷酸盐缓冲盐水(PBS)	HyClone	SH30256-01B
青霉素-链霉素(PS)	Invitrogen	15140122

0.25%胰蛋白酶-EDTA	Invitrogen	25200056
CTG	Promega	G7573
384 孔微孔板	Corning	3765
Envision	PerkinElmer	

细胞系	溶媒	品牌	货号
MCF7	EMEM+10%FBS+0.01mg/mL 人胰岛素	ATCC	HTB-22

实验步骤

- 1) 在 37 °C 水浴锅预热 PBS, 0.25% 胰酶, 细胞培养基。
- 2) 在显微镜下观察细胞, 评估细胞的融合程度, 确认没有细菌和真菌污染。
- 3) 去除培养基, 用 5 mL PBS 洗涤细胞并吸走。100 mm 培养皿加入 2mL 0.25%胰蛋白酶/EDTA 试剂。将培养皿放入培养箱中几分钟, 或直到细胞分离。加入 5 mL 新鲜细胞培养基, 冲洗细胞并转移到 15 mL 离心管中。
- 4) 将收集的细胞以 1000 rpm 离心 5 分钟。
- 5) 离心后, 丢弃上清。用 5mL 细胞培养基将细胞颗粒重悬。
- 6) 取 20 μ L 重悬细胞计数。用 cell Counter Star 将 20 μ L 细胞悬液加入 20 μ L 染料中计数细胞。
- 7) 使用细胞培养基调节悬浮液的体积以达到细胞浓度。
- 8) 根据板图, 将 45 μ L 细胞悬液(细胞数见下表)转移至 384 孔微孔板的每孔。作为阳性对照, 加入 45 μ L 培养基。

细胞系	cells/well
MCF7	400

- 9) 在 37°C/5% CO₂ 下孵育平板过夜。

第一天:

- 1) 稀释化合物。化合物的储存浓度为 10 mM, 化合物的起始浓度点为 10 μ M。用多通道移液管将化合物稀释 3 倍(5 μ l 至 10 μ L), 10 个浓度点。
- 2) 用生长培养基将化合物稀释至终浓度的 10x 化合物, 在 198 毫升培养基中加入 2 毫升 1000 倍终浓度的化合物。DMSO%。浓度为 1%。
- 3) 将 5 μ L 用培养基配制的 10x 化合物加入 384 细胞板(1X)。
- 4) 离心 1000 转/分 1 分钟, 将细胞板置于细胞培养箱中, 温度 37°C, CO₂ 5%。

第八天: 读数

- 1) 在细胞分析板中加入 25 μ L/孔的 CTG 试剂。在 300 转/分的平板摇床上 RT 孵育 10 分钟, 避免光照。
- 2) 在平板阅读器 (Envision) 上读取发光信号。

实验结果

本实验使用 IDBS 公司编写的，整合于 Microsoft Excel 环境的软件 XLfit 进行测试数据处理与分析。首先分别计算阳性对照孔和阴性对照孔反应信号平均值，再根据公式“单孔抑制率 = (阴性对照信号平均值 - 单孔信号值)/(阴性对照信号平均值 - 阳性对照信号平均值)*100%”即可计算出每个化合物孔的反应抑制率百分比。然后将浓度和对应的抑制率数据导入 XLfit 软件中，利用软件中的 Dose Response One Site 205 模型，采用四参数法抑制率-浓度曲线进行拟合，并计算出化合物的半抑制浓度 (IC₅₀ 值)。

化合物	IC ₅₀ (nM) MCF7(E545K)
052-1	165.5
对照化合物 B	1050

实验结论:

本发明的化合物对E545K突变的MCF7细胞活性的抑制显著优于对照化合物，可见，本发明通过结构优化，显著改善了这类化合物对E545K突变的MCF7肿瘤细胞的抑制活性，拓展了这一类化合物的应用范围。

测试例3 受试化合物在BALB/c雌性裸鼠体内的药代动力学研究

实验方法

给药当天采用20% PEG400+10% VE-TPGS + 70% HP-β-CD水溶液(10% HP-β-CD)溶媒处方，对受试物进行配制，给药溶液配好后备用。

口服灌胃PO给药剂量为100 mg/kg，给药浓度为10 mg/mL。动物需提前禁食过夜，自由饮水，并于给药后4小时还食。

给药前称量动物体重，根据体重，计算给药量，并于给药当天PO口服灌胃给药一次。给药后在0.25、0.5、1.0、2.0、4.0、6.0、8.0和24 h时间点静脉采血。取血量约0.03 mL/时间点，采血管中K2-EDTA抗凝，血液样本采集后1 h内离心得血浆(离心条件: 6800 g, 6分钟, 2-8°C)，待测样品在分析前存放于-80°C冰箱内。

LC-MS/MS测定的样品制备: 将12 μL血浆样品用240 μL含有10 ng/mL内标(内标为维拉帕米)的甲醇进行蛋白质沉淀。将混合物涡旋1分钟，然后以4000 rpm离心10分钟。将 200 μL 上清液转移到96孔板。1 μL上清液进行LC-MS/MS分析。

运用已验证的LC-MS/MS方法检测BALB/c雌性裸鼠血浆中受试物浓度。

实验结果

本发明中化合物以及其他在BALB/c雌性裸鼠体内的药代动力学研究通过以上的实验进行测定，结果见下表。

化合物	C _{max} (ng/mL)	AUC (h*ng/mL)	T _{1/2} (h)
001-1	7900	61153	3.36

对照化合物A	3793	11208	2.92
052-1	8830	61400	4.13
对照化合物B	8208	20897	1.07

实验结论

本发明的化合物在BALB/c雌性裸鼠的 C_{max} 、AUC、 $T_{1/2}$ 明显优于对照化合物。可见，本发明通过结构优化，显著改善了这类化合物的体内药代动力学性质，提升了化合物的成药性。

测试例4 受试化合物在Balb/c裸鼠上建立的xxT47D皮下荷瘤模型上的药效

实验方法

细胞培养：人乳腺癌xxT47D细胞体外培养，培养条件为合适的培养基中加10%胎牛血清、100 U/mL 青霉素、100 μ g/mL链霉素和1.5 μ g/mL Blasticidin（杀稻瘟菌素），5% CO₂孵箱中37 °C培养。当细胞饱和度为80%-90%，收取对数生长期的细胞，计数，接种。

动物：Balb/c裸鼠，6~8周龄，体重约18~22克。共30只（18只加上富余鼠）小鼠，由北京维通利华实验动物技术有限公司提供。

动物饲养：动物到达后在实验环境饲养3-7天后方能开始实验。动物在SPF级动物房以IVC（独立送风系统）笼具饲养（每笼6只）。所有笼具、垫料及饮水在使用前均需灭菌。所有实验人员在动物房操作时应穿着防护服和乳胶手套。每笼动物信息卡应注明笼内动物数目，性别，品系，接收日期，给药方案，实验编号，组别以及实验开始日期。笼具、饲料及饮水每周更换两次。饲养环境及光照情况如下：

- ✓ 温度：20~26 °C
- ✓ 湿度：40~70%

饲料成分：饲料符合实验动物食物鉴定标准。污染物最高含量在可控范围内并由生产厂家负责例检。饮水采用高压灭菌的饮用水。

肿瘤接种：接种前2~3天，所有小鼠将皮下埋雌激素片（0.36mg/60-day release 17 β -Estradiol）。接种当天将 0.2mL（10 \times 10⁶个+Matrigel）xxT47D细胞皮下接种于小鼠的右后背。待肿瘤平均体积达到150-200 mm³左右时开始分组给药。给药前称重动物，测量瘤体积。根据瘤体积随机分组（随机区组设计）。实验分组和给药方案见表2。

表2 xxT47D体内药效动物实验分组和给药方案

药物	N	剂量 (mg/kg)	给药体积参 数 (μ L/g)	给药途径	给药频次	给药周期
空白对照	6	NA	10	p.o.	QD	21天
Alpelisib	6	50	10	p.o.	QD	21天
052-1	6	100	10	p.o.	QD	21天

注：1. N：每组小鼠数目；2. 空白对照和化合物溶媒为20% PEG400+10% VE-TPGS + 70% HP- β -CD水溶液(10% HP- β -CD)

观察：实验动物的使用及福利将遵照国际实验动物评估和认可委员会(AAALAC)的规则执行。每天监测动物的健康状况及死亡情况，例行检查包括观察肿瘤生长和药物治疗对动物日常行为表现的影响如行为活动，摄食摄水量，体重变化（每周两次），外观体征或其它不正常情况。基于各组动物数量记录组内动物死亡数和副作用。

实验指标：实验指标是考察肿瘤生长是否被抑制、延缓或治愈。每周两次用游标卡尺测量肿瘤直径。肿瘤体积的计算公式为： $V = 0.5a \times b^2$ ， a 和 b 分别表示肿瘤的长径和短径。

化合物的抑瘤疗效用TGI(%)或相对肿瘤增殖率T/C(%)评价。TGI(%), 反映肿瘤生长抑制率。TGI(%)的计算： $TGI(\%) = [1 - (\text{某处理组给药结束时平均瘤体积} - \text{该处理组开始给药时平均瘤体积}) / (\text{溶剂对照组治疗结束时平均瘤体积} - \text{溶剂对照组开始治疗时平均瘤体积})] \times 100\%$ 。

相对肿瘤增殖率T/C(%)：计算公式如下： $T/C\% = T_{RTV} / C_{RTV} \times 100\%$ (T_{RTV} : 治疗组RTV; C_{RTV} : 阴性对照组RTV)。根据肿瘤测量的结果计算出相对肿瘤体积 (relative tumor volume, RTV)，计算公式为 $RTV = V_t / V_0$ ，其中 V_0 是分组给药时（即d0）测量所得肿瘤体积， V_t 为某一次测量时的肿瘤体积， T_{RTV} 与 C_{RTV} 取同一天数据。

在实验结束后将检测肿瘤重量，并计算 T_{weight}/C_{weight} 百分比， T_{weight} 和 C_{weight} 分别表示给药组和溶媒对照组的瘤重。

实验终止：若动物健康状况持续恶化，或瘤体积超过 $2,000 \text{ mm}^3$ ，或有严重疾病，或疼痛，须处以安乐死。有以下情况者，通知兽医并处以安乐死：

- ✓ 明显消瘦，体重降低大于20%；
- ✓ 不能自由取食和饮水；
- ✓ 对照组瘤体积平均值达到 $2,000 \text{ mm}^3$ ，实验终止。
- ✓ 动物出现以下临床表现且持续恶化：
 - 立毛
 - 弓背
 - 耳、鼻、眼或足色发白
 - 呼吸仓促
 - 抽搐
 - 连续腹泻
 - 脱水
 - 行动迟缓
 - 发声

数据分析：T检验用于两组间比较。三组或多组间比较用one-way ANOVA。不同给药组之间可能的差异，用two-way ANOVA进行比较分析，所有数据用Graphpad Prism进行分析。 $p < 0.05$ 认为有显著性差异。

实验结果

1) 伴随PK以及TGI结果

伴随PK (平均值)	第 21 天	
	Alpelisib (50 mpk)	052-1 (100 mpk)
C _{max} (ng/mL)	13867	5857
AUC _{last} (h*ng/mL)	57690	30663
TGI	0.90	1.06

2) Insulin结果

药物	时间	动物编号	胰岛素ng/ml
空白对照	4h	1-2	0.275
		1-4	0.1286
		1-6	0.5117
	24h	1-1	0.3003
		1-3	0.5386
		1-5	0.2507
Alpelisib	4h	2-3	2.02
		2-1	3.003
		2-5	2.277
	24h	2-2	0.5931
		2-4	0.2543
		2-6	0.2507
052-1	4h	3-5	0.3845
		3-4	0.3372
		3-6	0.4158
	24h	3-3	0.202
		3-1	0.7293
		3-2	0.396

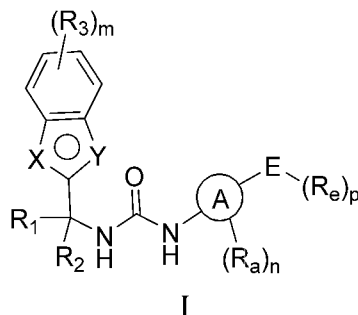
实验结论

基于上述结果并参考图1和图2可知，本发明通过结构优化获得的全新结构的化合物在Balb/c裸鼠上建立的xxT47D皮下荷瘤模型上100mpk剂量下具有良好的抑制肿瘤生长的效果，并且在暴露量低于Alpelisib的情况下，TGI优于Alpelisib。同时，本发明在给药过程中，胰岛素水平未发生明显变化，而Alpelisib在给药后胰岛素有明显提高，说明本发明在安全性方面优于第一代PI3K α 药物Alpelisib。综上，本发明的化合物相较于Alpelisib具有更好的体内药效和安全性。

以上对本公开技术方案的实施方式进行了示例性的说明。应当理解，本公开的保护范围不拘囿于上述实施方式。凡在本公开的精神和原则之内，本领域技术人员所做的任何修改、等同替换、改进等，均应包含在本申请权利要求书的保护范围之内。

权 利 要 求 书

1. 一种式I所示化合物及其消旋体、立体异构体、互变异构体、氮氧化物、溶剂化物、多晶型物、代谢产物、酯、前药或其药学上可接受的盐；



其中， R_1 、 R_2 相同或不同，彼此独立地选自 H、氘、无取代或任选被一个、两个或更多个 R_{11} 取代的下列基团： C_{1-12} 烷基、 C_{1-12} 烷基氧基、卤代 C_{1-12} 烷基、卤代 C_{1-12} 烷基氧基、 C_{3-12} 环烷基；每个 R_{11} 相同或不同，彼此独立地选自 H、氘、卤素、CN、OH、 C_{1-12} 烷基；

每个 R_3 相同或不同，彼此独立地选自 H、氘、卤素、CN、OH、无取代或任选被一个、两个或更多个 R_{31} 取代的下列基团： C_{1-12} 烷基、 C_{1-12} 烷基氧基、卤代 C_{1-12} 烷基、卤代 C_{1-12} 烷基氧基、 C_{3-12} 环烷基、3-14 元杂环基、 C_{6-14} 芳基、5-14 元杂芳基、 $N(R_{32})(R_{33})$ ；每个 R_{31} 相同或不同，彼此独立地选自 H、氘、卤素、CN、 C_{1-12} 烷基、 C_{1-12} 烷基氧基、卤代 C_{1-12} 烷基、卤代 C_{1-12} 烷基氧基、 C_{1-12} 酰基； R_{32} 、 R_{33} 相同或不同，彼此独立地选自 H、氘、 C_{1-12} 烷基、 $S(=O)_2R_{311}$ 、 $S(=O)(=NH)R_{312}$ ； R_{311} 、 R_{312} 相同或不同，彼此独立地选自 H、氘、 C_{1-12} 烷基；

X 选自 N、 NR_{x1} 或 CR_{x2} ； R_{x1} 、 R_{x2} 相同或不同，彼此独立地选自 H、氘、卤素、CN、 C_{1-12} 烷基；

Y 选自 O、S 或 N；

环 A 选自 C_{3-12} 碳环、3-14 元杂环、 C_{6-14} 芳环、5-14 元杂芳环；

每个 R_a 相同或不同，彼此独立地选自 H、氘、卤素、CN、OH、 C_{1-12} 烷基、 C_{1-12} 烷基氧基、 C_{3-12} 环烷基、卤代 C_{1-12} 烷基、卤代 C_{1-12} 烷基氧基、OH- C_{1-12} 烷基；

E 不存在或选自无取代或任选被一个、两个或更多个 R_e 取代的下列基团： C_{3-12} 环烷基、3-14 元杂环基、 $N(R_{e1})(R_{e2})$ 、 C_{1-12} 烷基-CN；每个 R_e 相同或不同，彼此独立地选自 H、氘、卤素、CN、 C_{1-12} 烷基-CN、OH、 C_{1-12} 烷基、 C_{1-12} 烷基氧基、 C_{3-12} 环烷基、卤代 C_{1-12} 烷基、卤代 C_{1-12} 烷基氧基、卤代 C_{3-12} 环烷基； R_{e1} 、 R_{e2} 相同或不同，彼此独立地选自 H、氘、 C_{1-12} 烷基、 C_{1-12} 烷基- C_{3-12} 环烷基、 C_{3-12} 环烷基- C_{1-12} 烷基；

m 选自 0、1、2、3 或 4；

n 选自 0、1、2、3 或 4；

p 选自 0、1、2、3 或 4。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物及其消旋体、立体异构体、互变异构体、氮氧化物、溶

剂化物、多晶型物、代谢产物、酯、前药或其药学上可接受的盐，其特征在于， R_1 、 R_2 相同或不同，彼此独立地选自 H、无取代或任选被一个、两个或更多个 R_{11} 取代的下列基团： C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基；

优选地，每个 R_{11} 相同或不同，彼此独立地选自 H、卤素、 C_{1-6} 烷基；

优选地，每个 R_{11} 相同或不同，彼此独立地选自 H、F、甲基；

优选地， R_1 、 R_2 相同或不同，彼此独立地选自 H、甲基、乙基、异丙基、三氟甲基、环丙基、叔丁基、甲基环丙基（如 1-甲基-环丙-1-基）、氟代环丙基（如 1-氟-环丙-1-基）。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物及其消旋体、立体异构体、互变异构体、氮氧化物、溶剂化物、多晶型物、代谢产物、酯、前药或其药学上可接受的盐，其特征在于，每个 R_3 相同或不同，彼此独立地选自 H、卤素、CN、无取代或任选被一个、两个或更多个 R_{31} 取代的下列基团： C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基氧基、 C_{3-6} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基、 $N(R_{32})(R_{33})$ ；


优选地，每个 R_{31} 相同或不同，彼此独立地选自 H、CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 酰基；

优选地，每个 R_{31} 相同或不同，彼此独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基；例如甲基；

优选地， R_{32} 、 R_{33} 相同或不同，彼此独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、 $-S(=O)_2-C_{1-6}$ 烷基、 $-S(=O)(=NH)C_{1-6}$ 烷基；

优选地， R_{32} 、 R_{33} 相同或不同，彼此独立地选自 H、甲基、 $S(=O)_2CH_3$ 、 $S(=O)(=NH)CH_3$ ；

优选地，每个 R_3 相同或不同，彼此独立地选自 H、F、Cl、CN、甲基、甲氧基、二氟甲

氧基、三氟甲氧基、甲氨基、 $-NH-S(=O)_2CH_3$ 、 $-NH-S(=O)(=NH)CH_3$ 、吗啉基（如 ）、

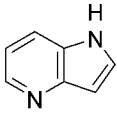
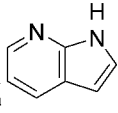
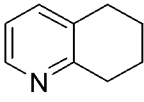
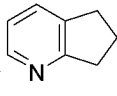
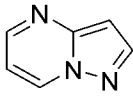
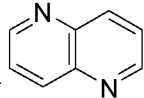
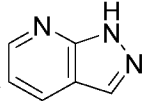
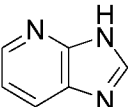
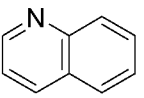
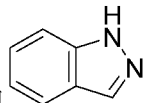
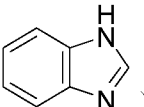
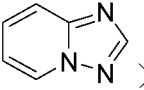
四氢吡咯基（如 ）、苯基、甲基吡唑基（如 ）、环丙基；

优选地，X 选自 N、 NR_{x1} 或 CR_{x2} ； R_{x1} 、 R_{x2} 相同或不同，彼此独立地选自 H、卤素、CN、 C_{1-6} 烷基；

优选地，X 选自 N、 NR_{x1} 或 CR_{x2} ； R_{x1} 、 R_{x2} 相同或不同，彼此独立地选自 H、F、Cl、CN、甲基、乙基。

4. 根据权利要求 1-3 任一项所述的化合物及其消旋体、立体异构体、互变异构体、氮氧化物、溶剂化物、多晶型物、代谢产物、酯、前药或其药学上可接受的盐，其特征在于，环 A 选自 C_{3-8} 碳环、3-10 元杂环、 C_{6-10} 芳环、5-10 元杂芳环；

优选地，环 A 选自嘧啶环、苯环、吡啶环、吡嗪环、哒嗪环、噻吩环、咪唑环、吡唑环、

吡咯环、噻唑环、噁唑环、咪唑环、三唑环、喹啉环、喹唑啉环、吡咯并吡啶环 (如 ) 或 )、四氢喹啉环 (如 )、环戊二烯并吡啶环 (如 )、吡唑并咪唑环 (如 )、萘吡啶环 (如 )、吡唑并吡啶环 (如 )、咪唑并吡啶环 (如 )、喹啉环 (如 )、吲唑环 (如 )、苯并咪唑环 (如 )、三唑并吡啶环 (如 )；

优选地，每个 R_a 相同或不同，彼此独立地选自 H、氘、卤素、CN、OH、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基氧基、 C_{3-6} 环烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基氧基、OH- C_{1-6} 烷基；

优选地，每个 R_a 相同或不同，彼此独立地选自 H、氘、卤素、CN、OH、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷基氧基、 C_{3-6} 环烷基、卤代 C_{1-3} 烷基、卤代 C_{1-3} 烷基氧基、OH- C_{1-3} 烷基；

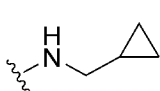
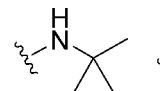
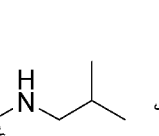
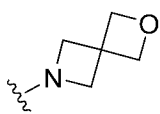
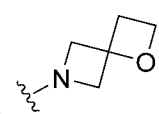
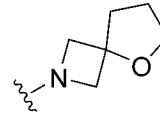
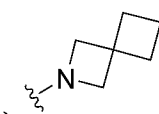
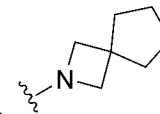
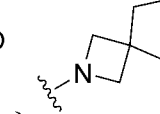
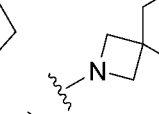
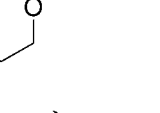
优选地，每个 R_a 相同或不同，彼此独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、OH- C_{1-6} 烷基；例如 H、甲基、2-羟基乙基。

5. 根据权利要求 1-4 任一项所述的化合物及其消旋体、立体异构体、互变异构体、氮氧化物、溶剂化物、多晶型物、代谢产物、酯、前药或其药学上可接受的盐，其特征在于，E 不存在，p 选自 0；或者，E 选自无取代或任选被一个、两个或更多个 R_c 取代的下列基团：3-10 元杂环基、 $N(R_{e1})(R_{e2})$ ；

优选地，E 选自无取代或任选被一个、两个或更多个 R_c 取代的下列基团：3-10 元环烷基、3-10 元杂环基、 $N(R_{e1})(R_{e2})$ 、 C_{1-6} 烷基-CN、；

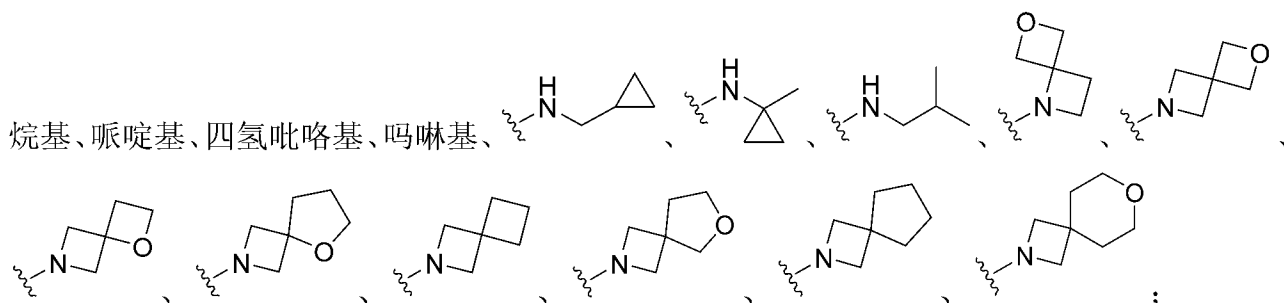
优选地，E 选自无取代或任选被一个、两个或更多个 R_c 取代的下列基团：3-8 元杂环基、 $N(R_{e1})(R_{e2})$ ；

优选地，E 选自无取代或任选被一个、两个或更多个 R_c 取代的下列基团： NH_2 、氮杂环丁

烷基、哌啶基、四氢吡咯基、吗啉基、 CH_2CH_2CN 、、、、、、、、、、、、



优选地, E 选自无取代或任选被一个、两个或更多个 R_e 取代的下列基团: NH_2 、氮杂环丁



优选地, 每个 R_e 相同或不同, 彼此独立地选自 H、卤素、OH、 C_{1-6} 烷基-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基氧基、 C_{3-6} 环烷基;

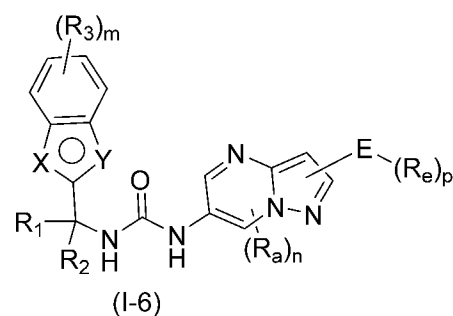
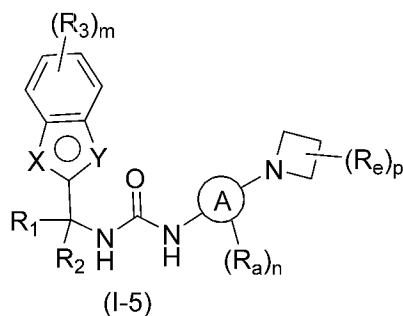
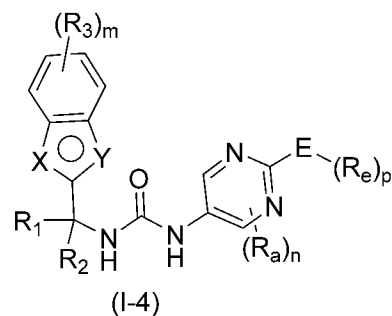
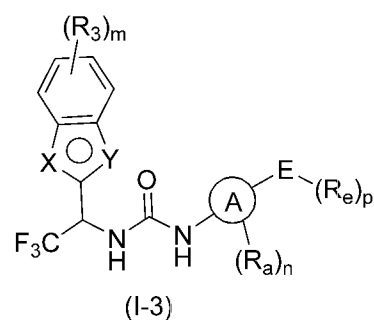
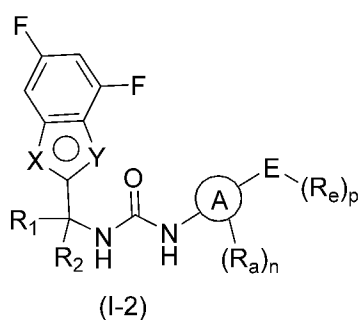
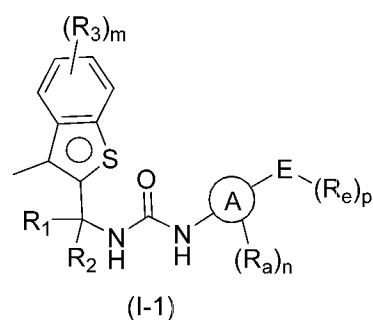
优选地, 每个 R_e 相同或不同, 彼此独立地选自 H、F、OH、 CH_2 -CN、甲基、乙基、正丙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、二氟甲氧基、环丙基;

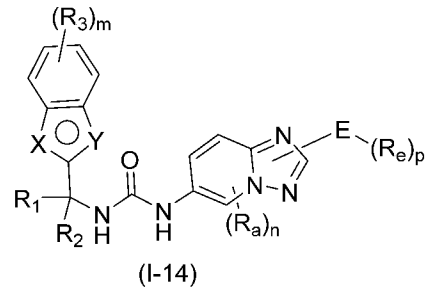
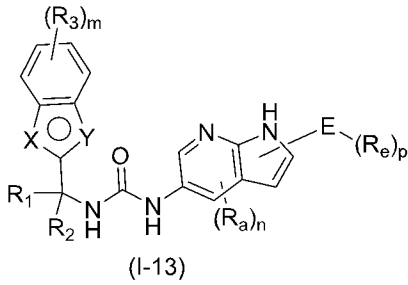
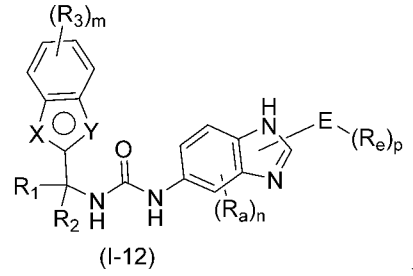
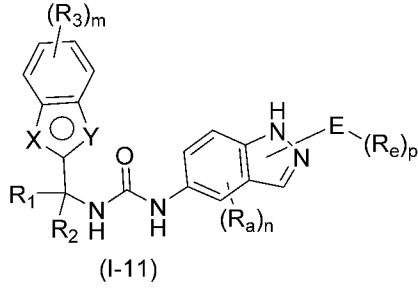
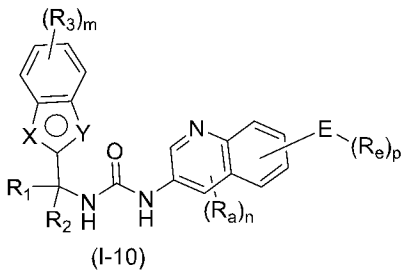
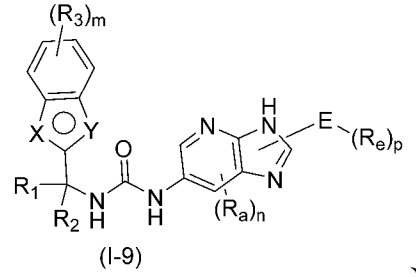
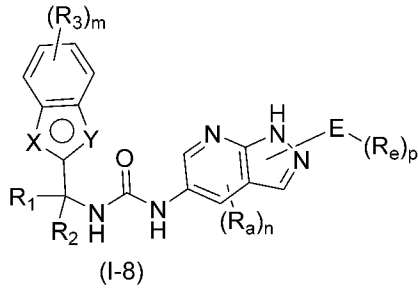
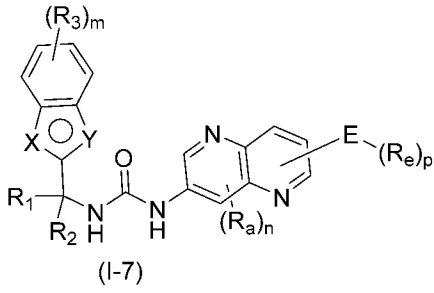
优选地, 每个 R_e 相同或不同, 彼此独立地选自 H、卤素、OH、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基氧基、 C_{3-6} 环烷基;

优选地, 每个 R_e 相同或不同, 彼此独立地选自 H、F、OH、甲基、乙基、正丙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、二氟甲氧基、环丙基;

根优选地, R_{e1} 、 R_{e2} 相同或不同, 彼此独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基- C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烷基- C_{1-6} 烷基。

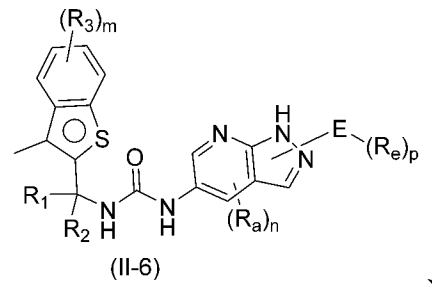
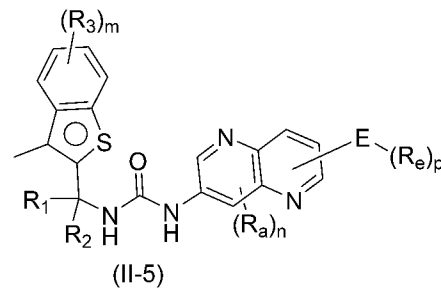
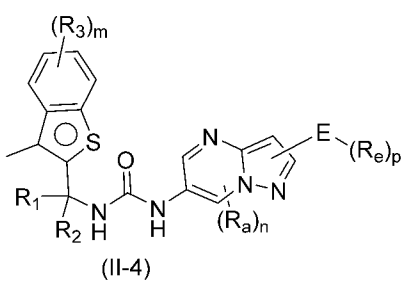
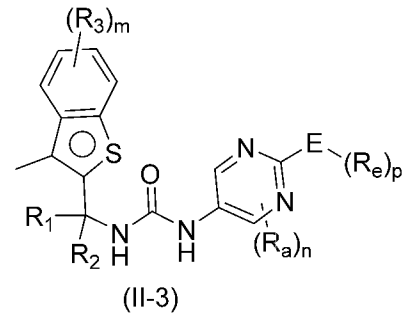
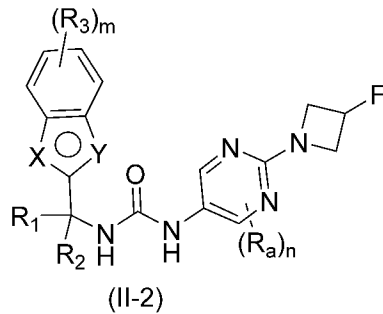
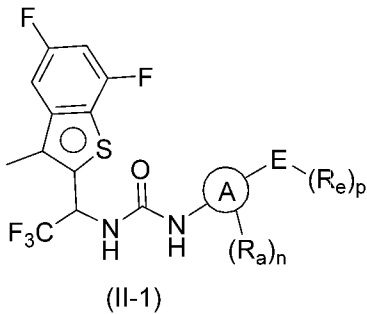
6. 根据权利要求 1-5 任一项所述的化合物及其消旋体、立体异构体、互变异构体、氮氧化物、溶剂化物、多晶型物、代谢产物、酯、前药或其药学上可接受的盐, 其特征在于, 所述化合物具有如下所示的结构:

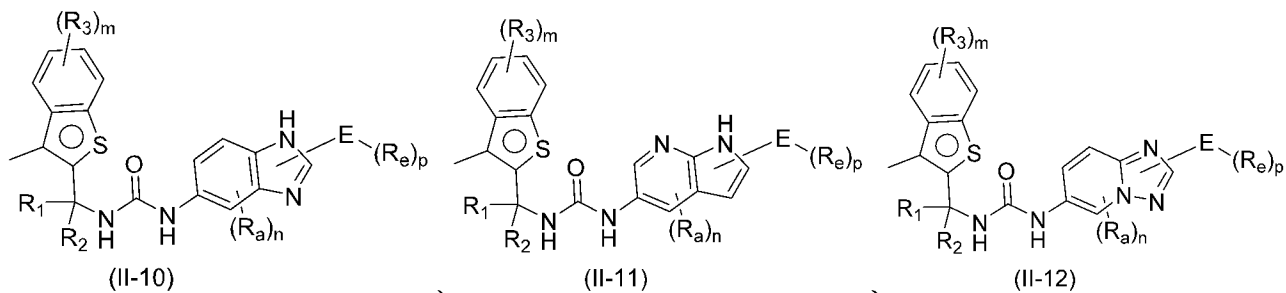
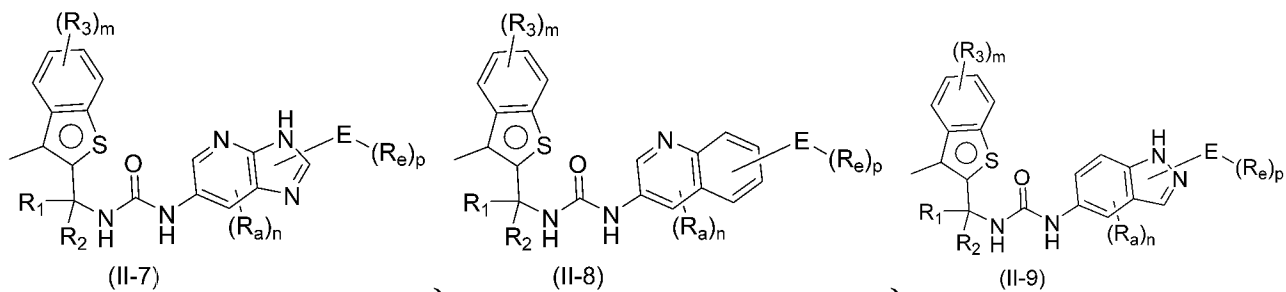




其中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 X 、 Y 、环 A、 E 、 R_a 、 R_e 、 m 、 n 、 p 具有权利要求 1-5 任一项所述的定义；

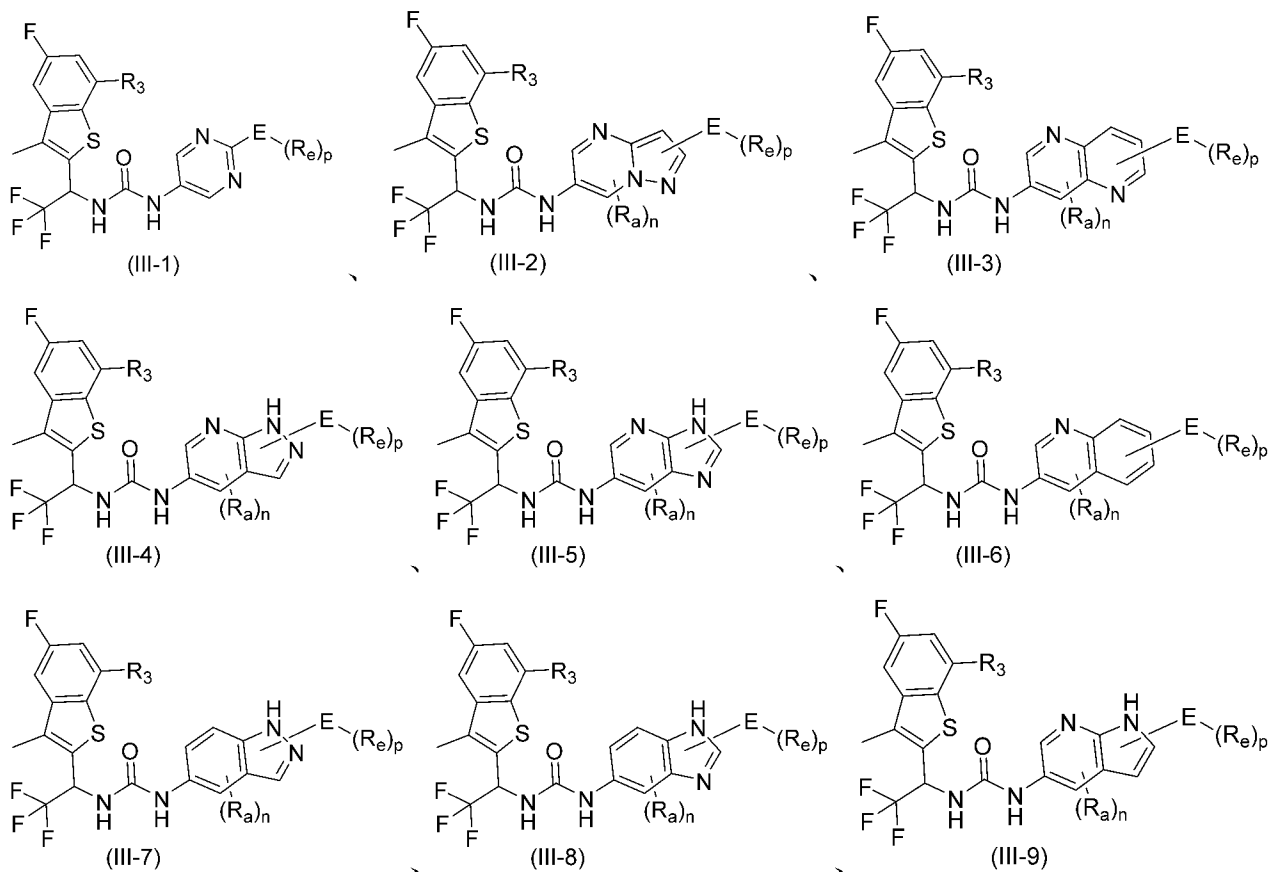
优选地，所述化合物具有如下所示的结构：

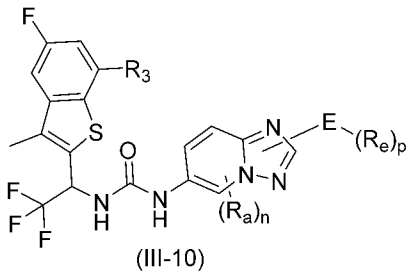




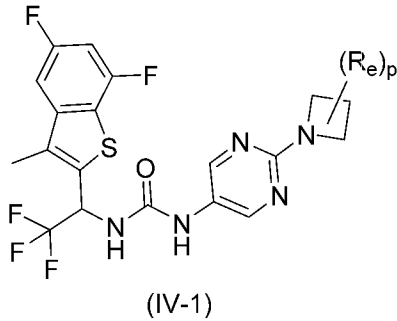
其中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 X 、 Y 、环 A、 E 、 R_a 、 R_e 、 m 、 n 、 p 具有权利要求 1-5 任一项所述的定义；

优选地，所述化合物具有如下所示的结构：



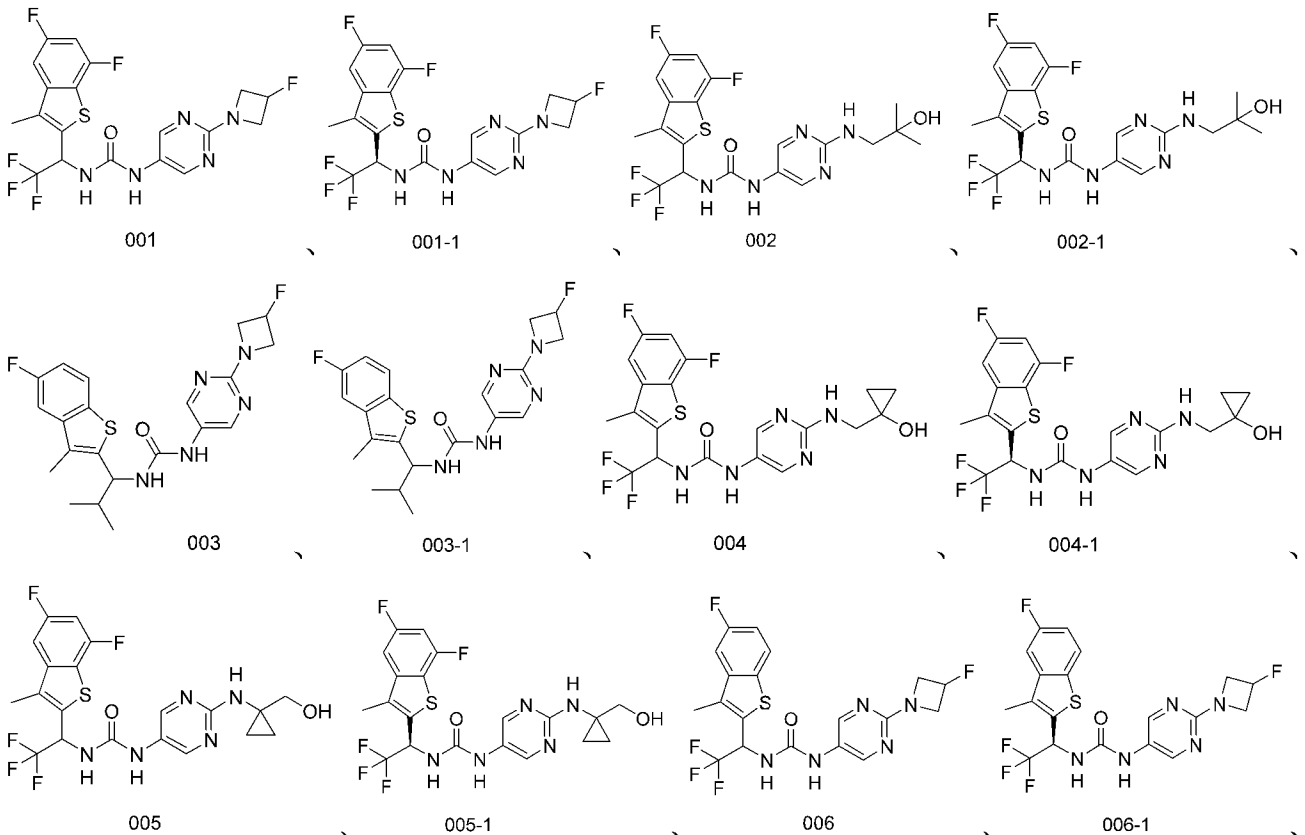


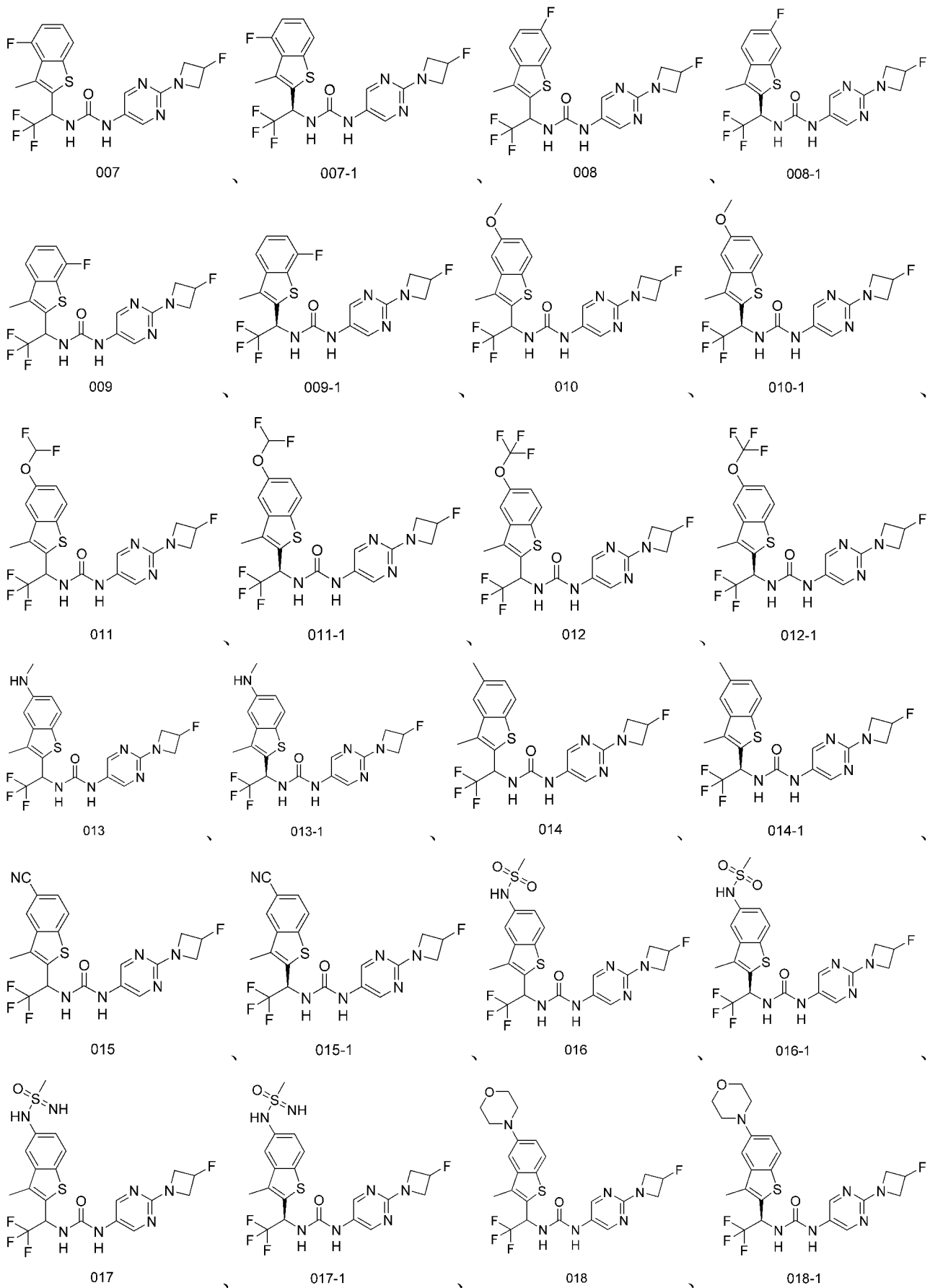
其中，E、R_e、R₃、R_a、n、p 具有权利要求 1-5 任一项所述的定义；
 优选地，所述式 I 所示的化合物可以具有如下所示的结构：

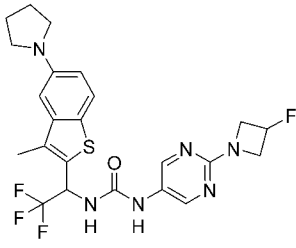


其中，R_e、p 具有权利要求 1-5 任一项所述的定义。

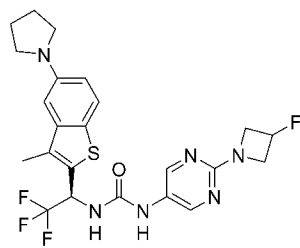
7. 根据权利要求 1-6 任一项所述的化合物及其消旋体、立体异构体、互变异构体、氮氧化物、溶剂化物、多晶型物、代谢产物、酯、前药或其药学上可接受的盐，其特征在于，所述化合物具有如下所示的结构：



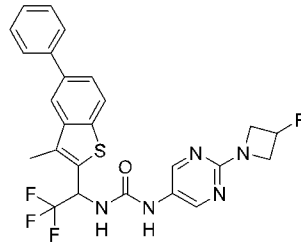




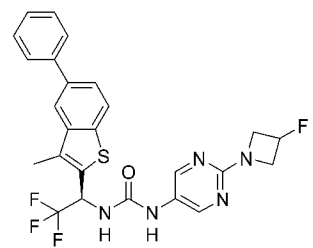
019



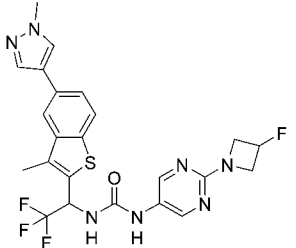
019-1



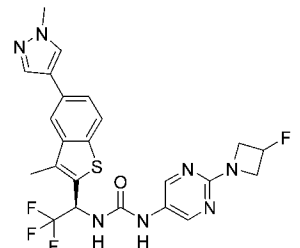
020



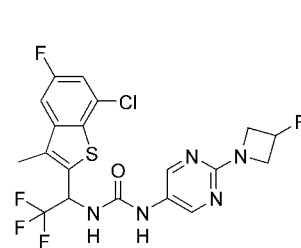
020-1



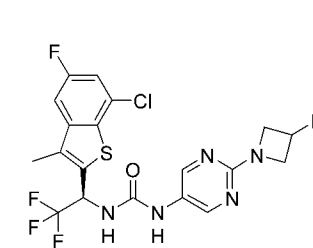
021



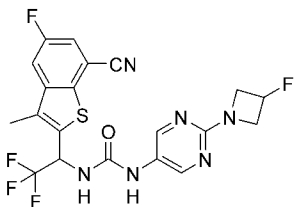
021-1



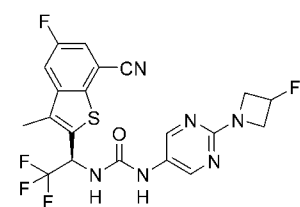
022



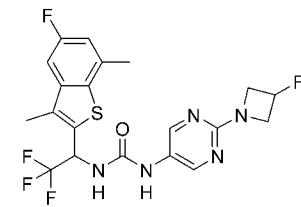
022-1



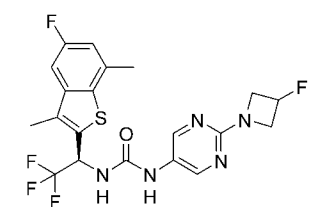
023



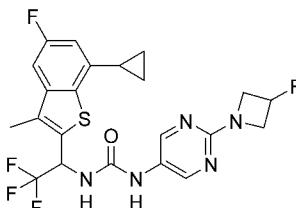
023-1



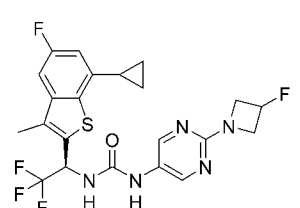
024



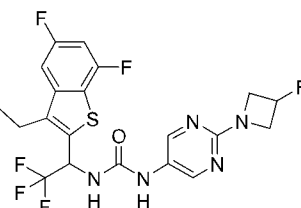
024-1



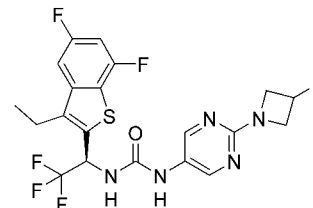
025



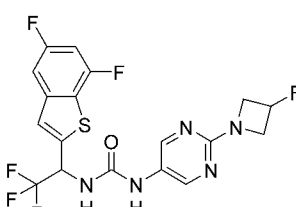
025-1



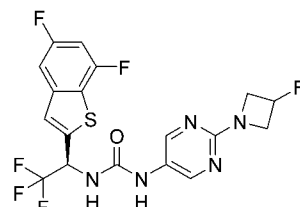
026



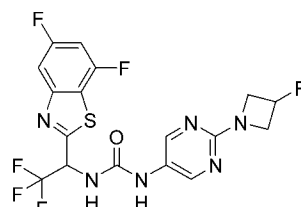
026-1



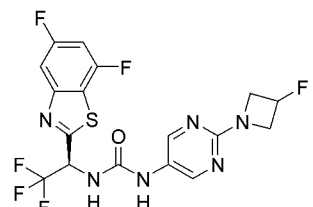
027



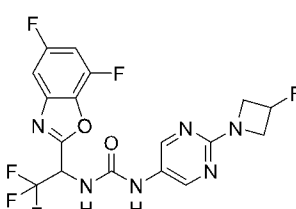
027-1



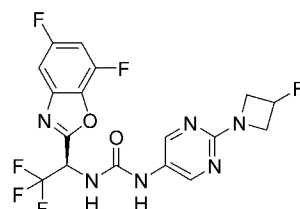
028



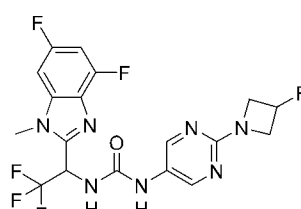
028-1



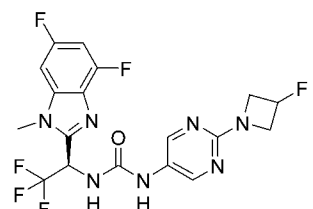
029



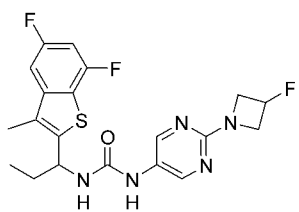
029-1



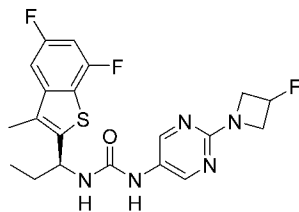
030



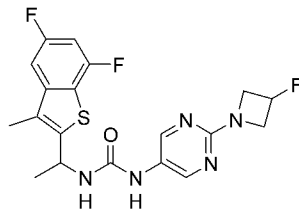
030-1



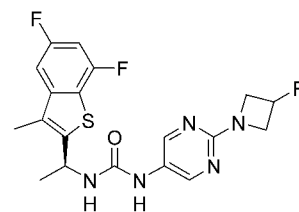
031



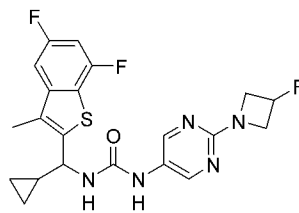
031-1



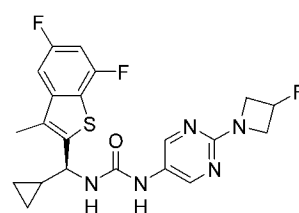
032



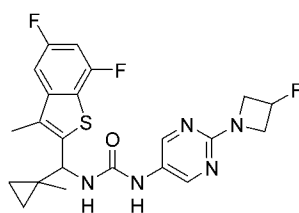
032-1



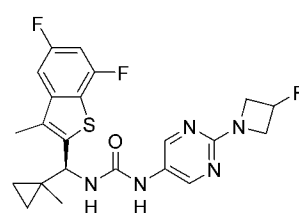
033



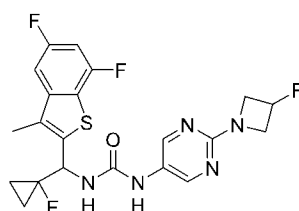
033-1



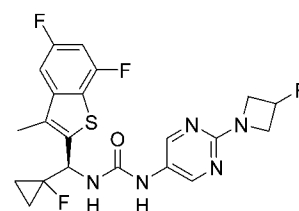
034



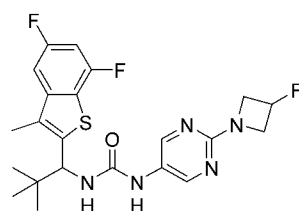
034-1



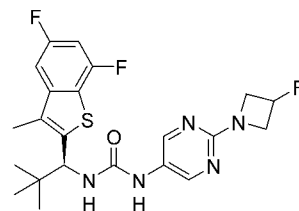
035



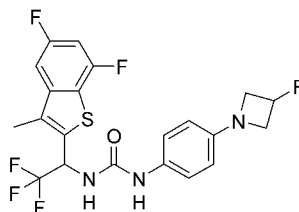
035-1



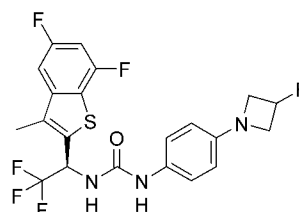
036



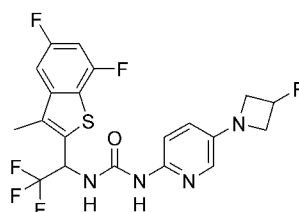
036-1



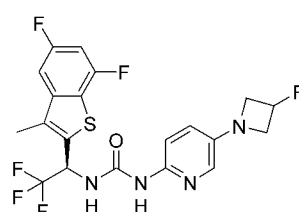
037



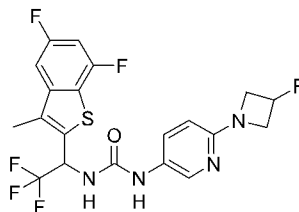
037-1



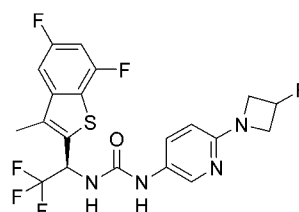
038



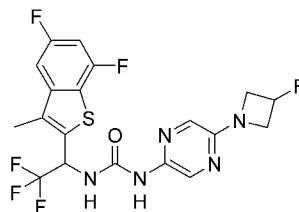
038-1



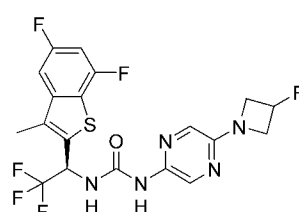
039



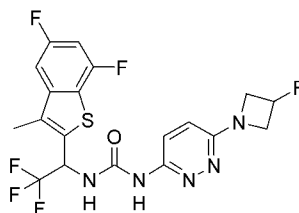
039-1



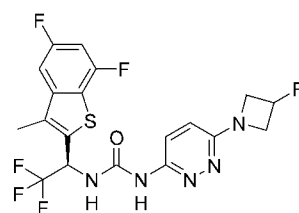
040



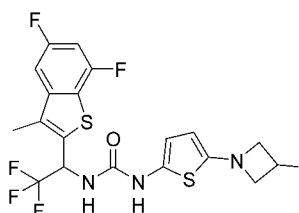
040-1



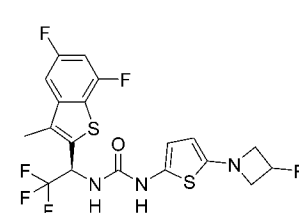
041



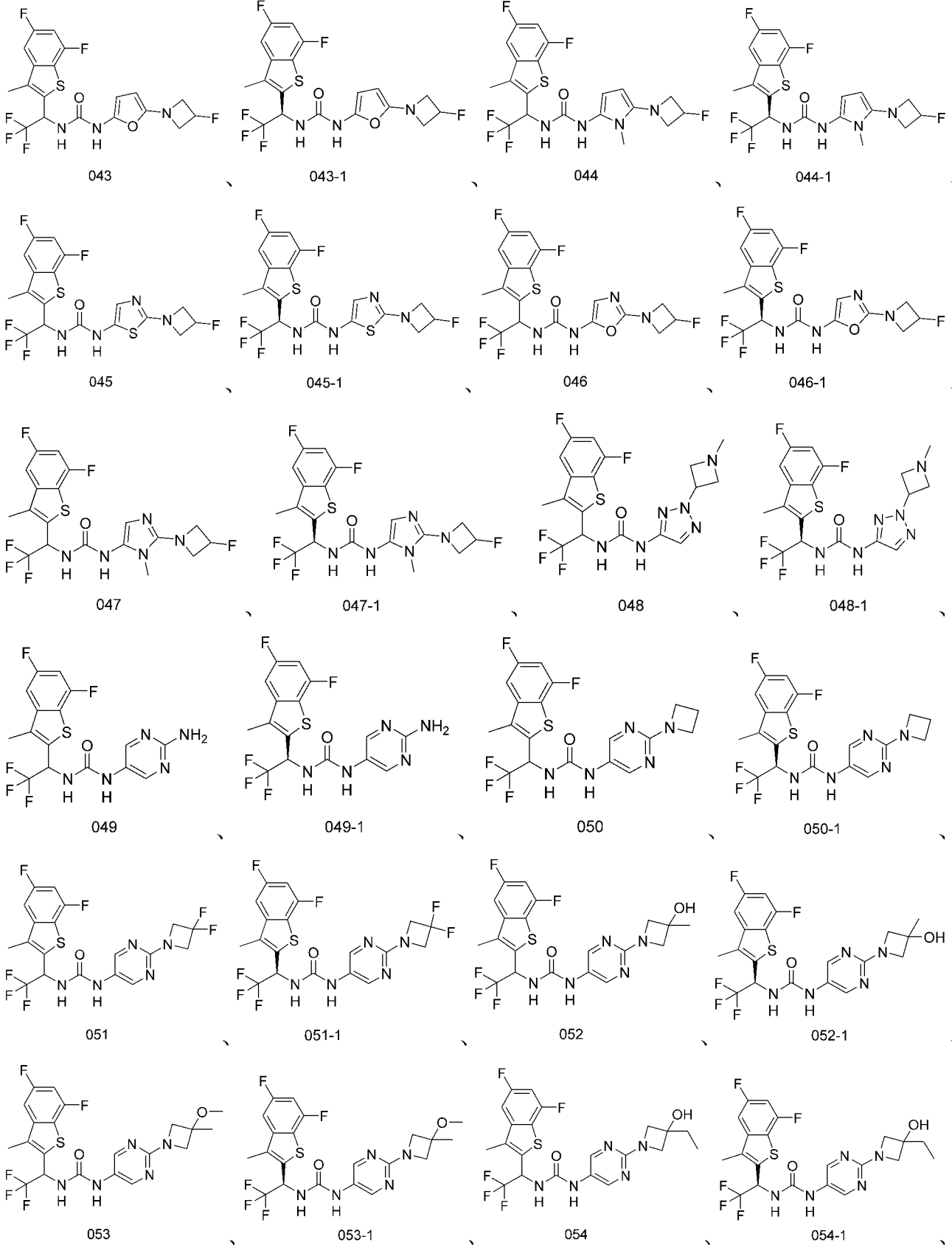
041-1

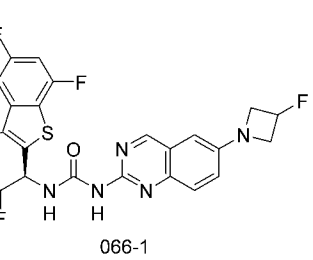
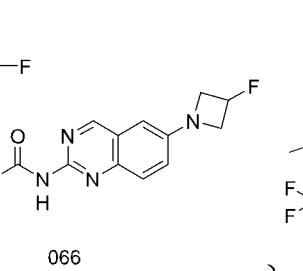
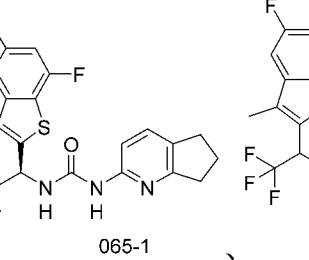
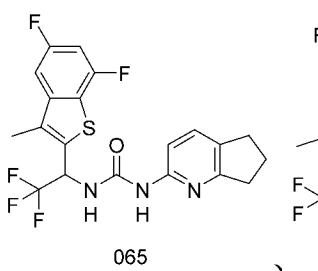
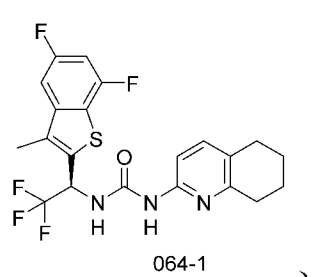
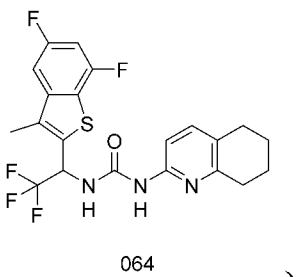
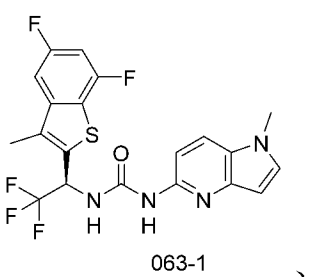
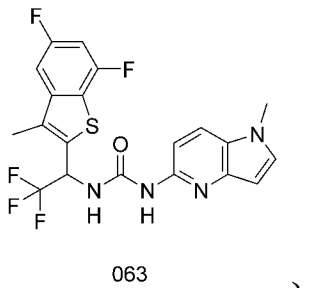
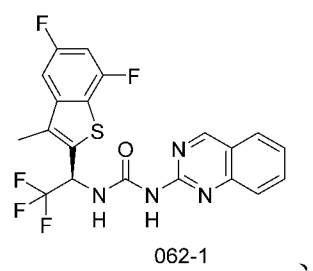
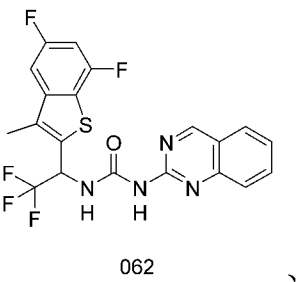
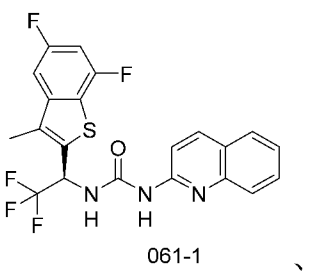
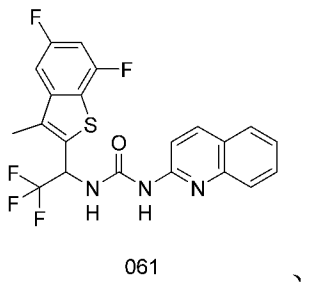
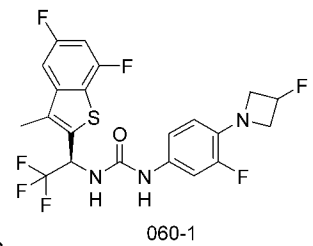
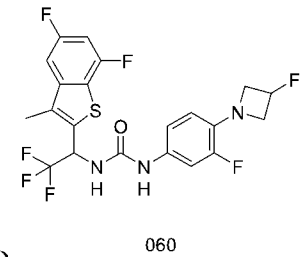
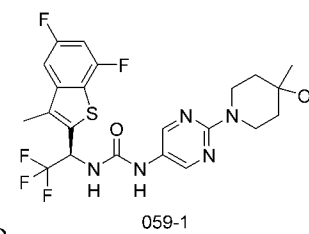
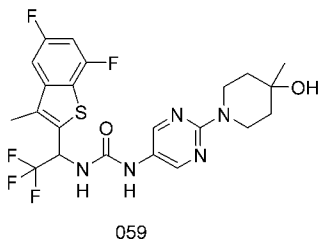
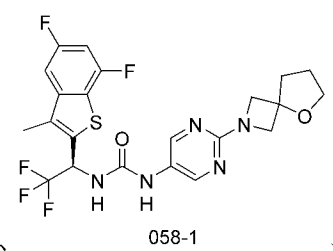
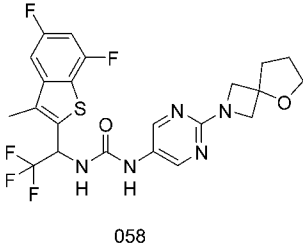
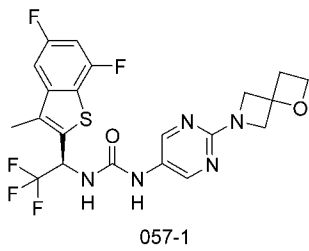
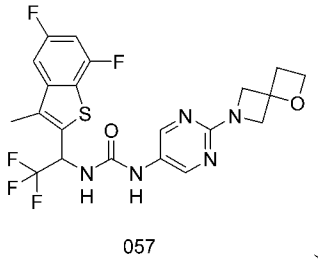
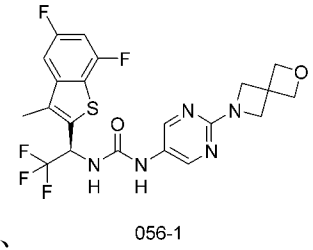
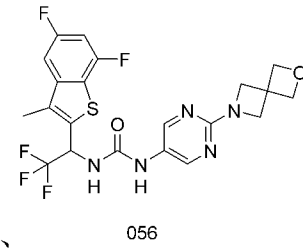
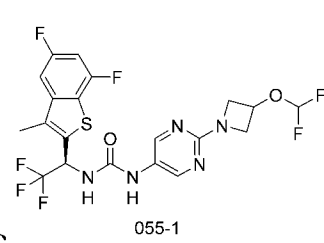
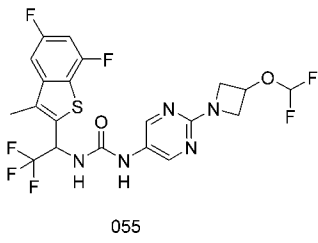


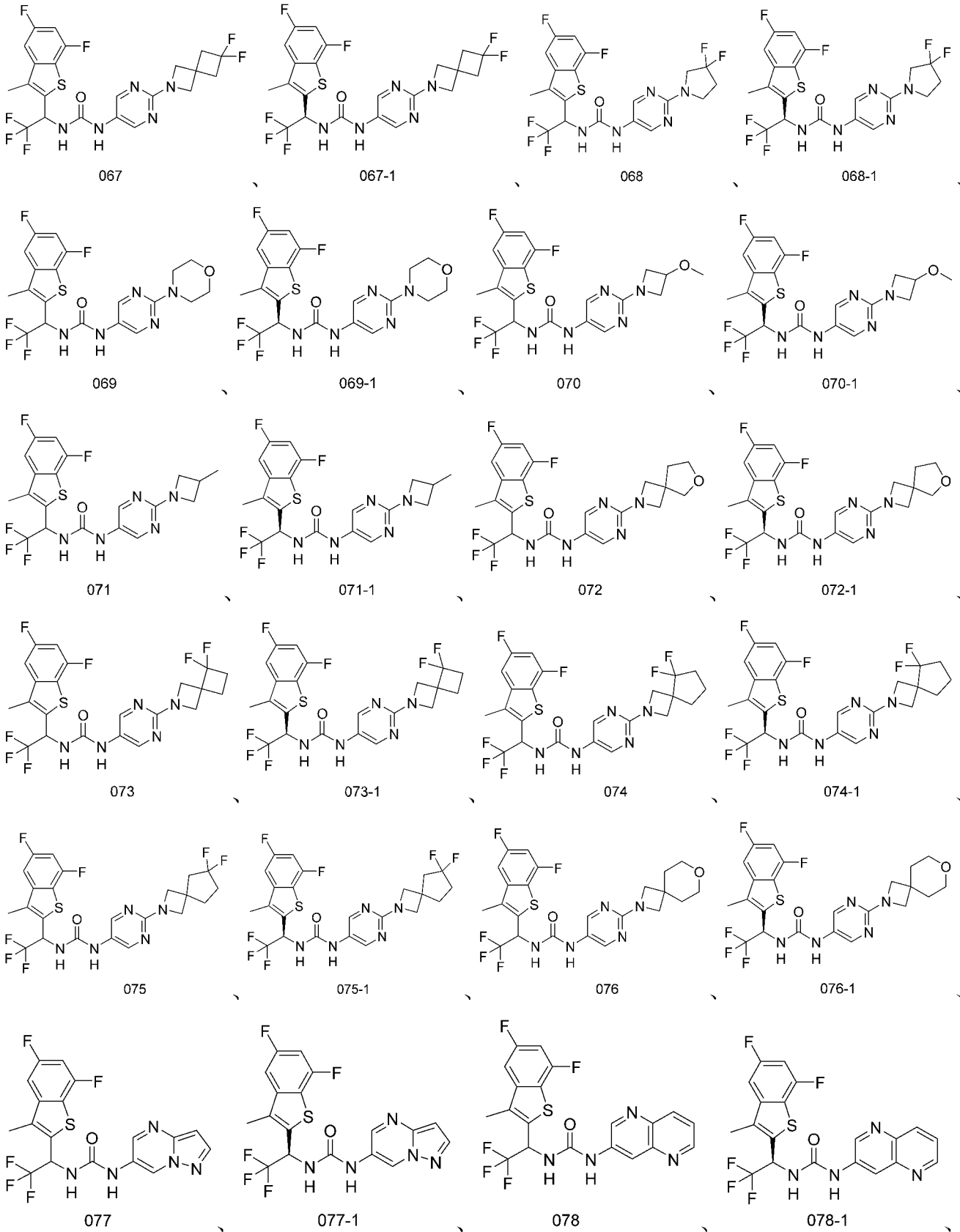
042

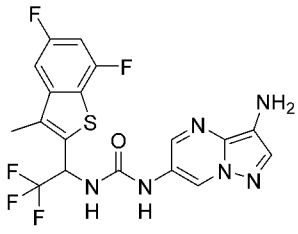


042-1

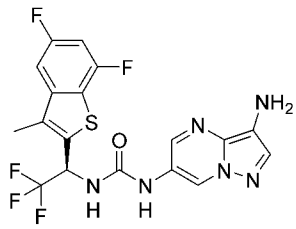




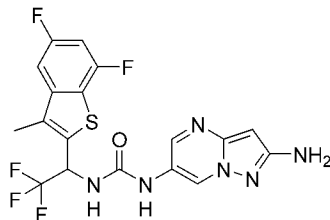




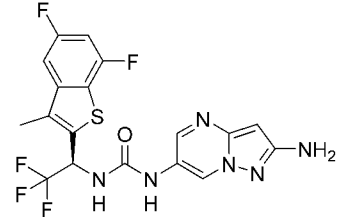
079



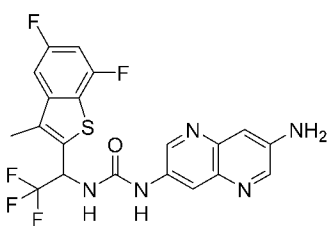
079-1



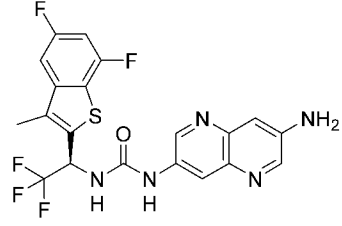
080



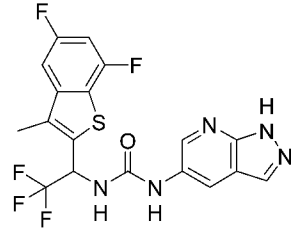
080-1



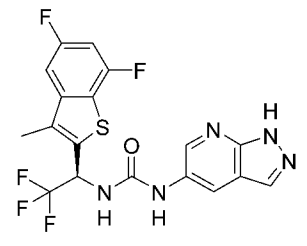
081



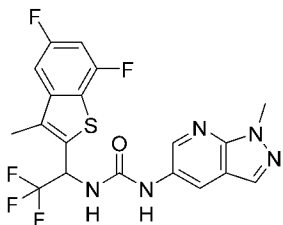
081-1



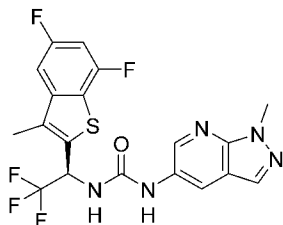
082



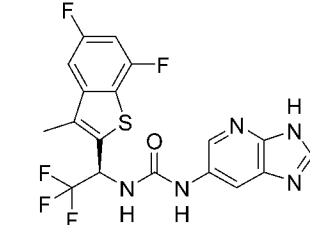
082-1



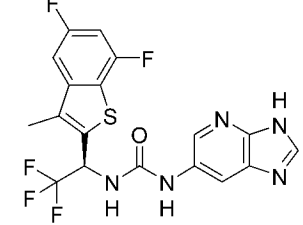
083



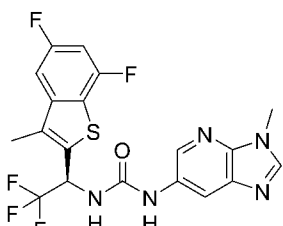
083-1



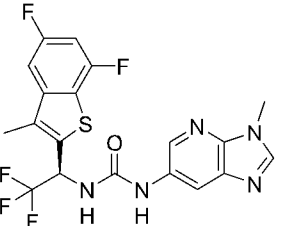
084



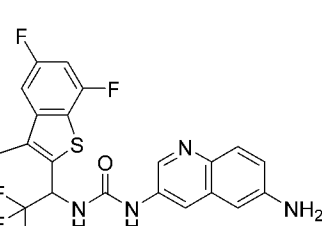
084-1



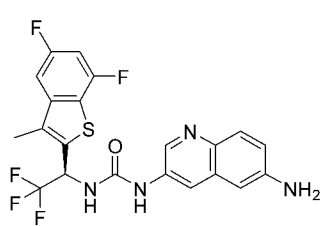
085



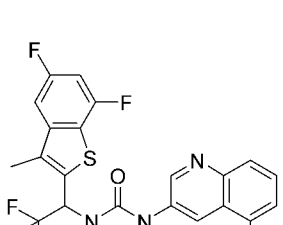
085-1



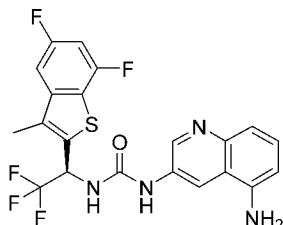
086



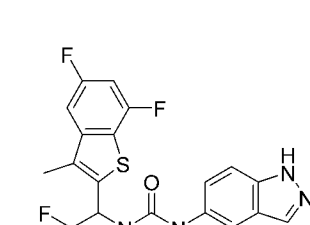
086-1



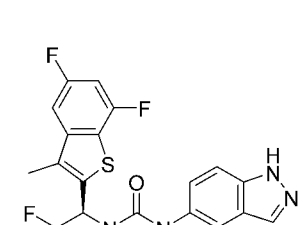
087



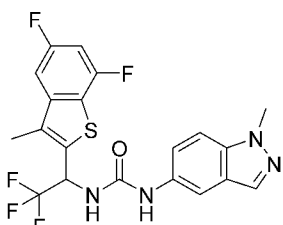
087-1



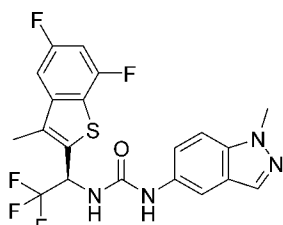
088



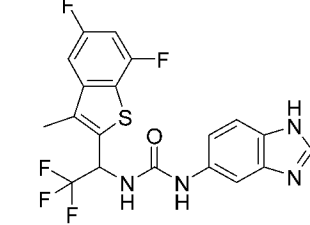
088-1



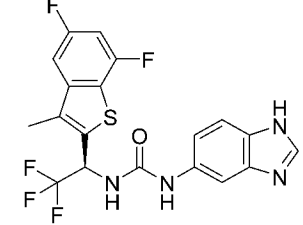
089



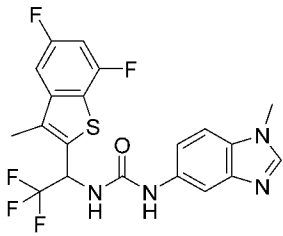
089-1



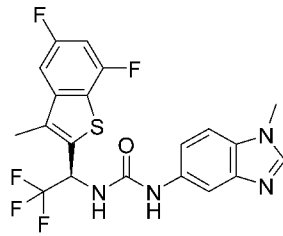
090



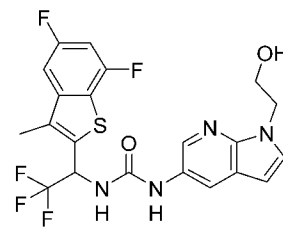
090-1



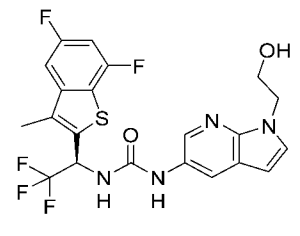
091



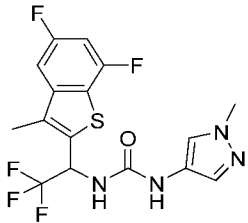
091-1



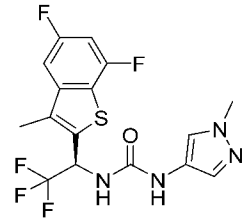
092



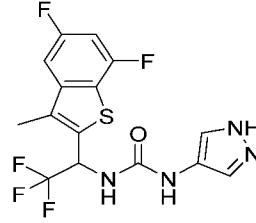
092-1



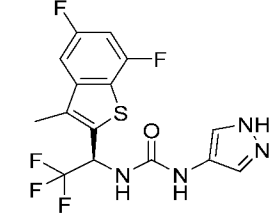
093



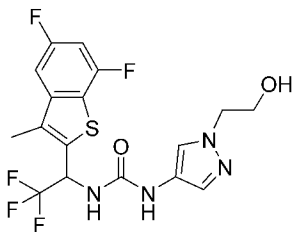
093-1



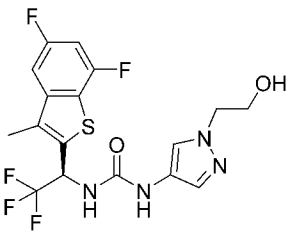
094



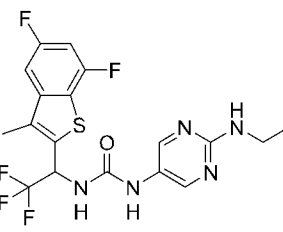
094-1



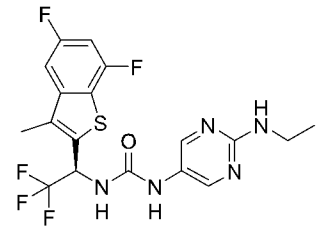
095



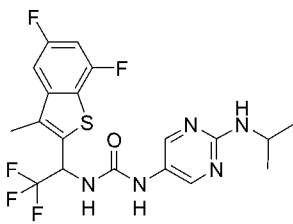
095-1



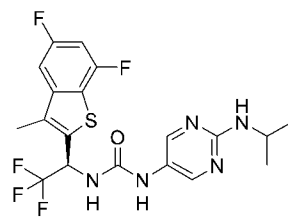
096



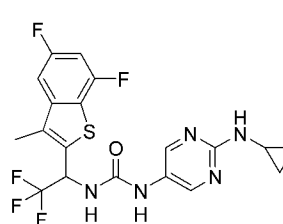
096-1



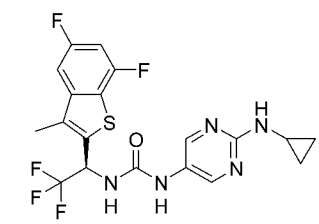
097



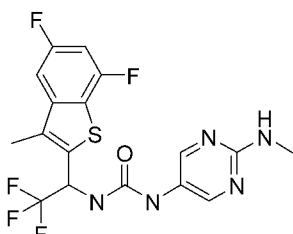
097-1



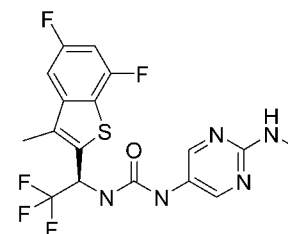
098



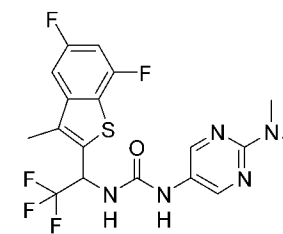
098-1



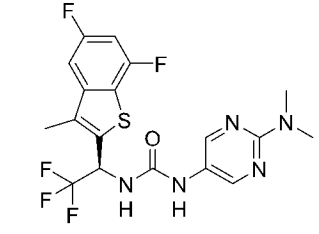
099



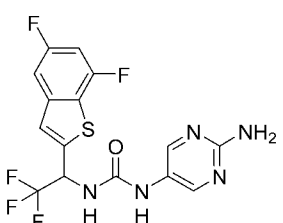
099-1



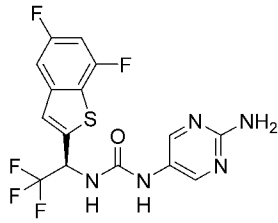
100



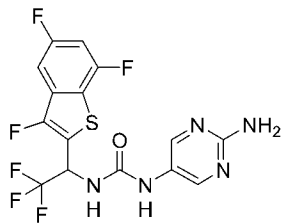
100-1



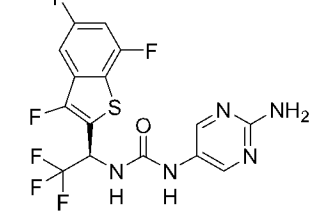
101



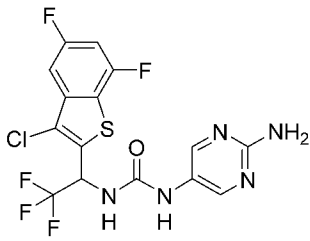
101-1



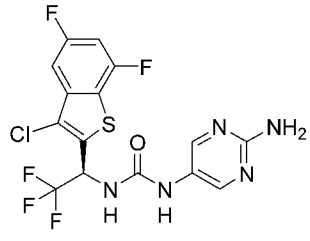
102



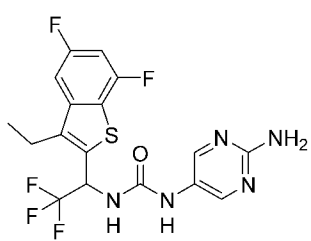
102-1



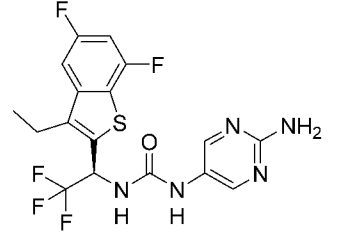
103



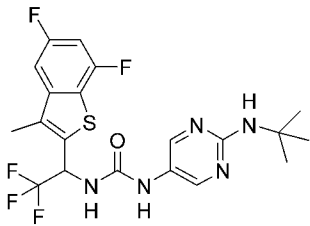
103-1



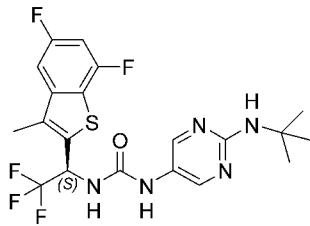
104



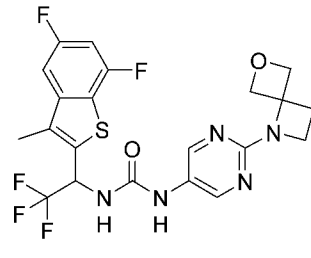
104-1



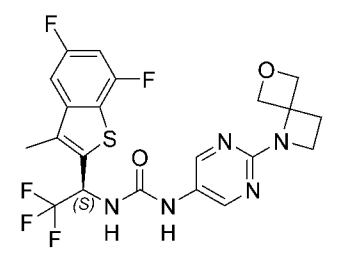
105



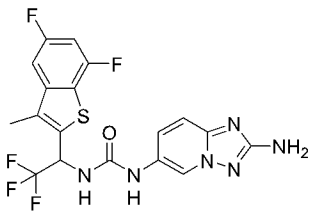
105-1



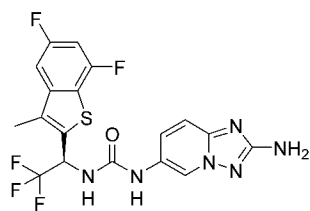
106



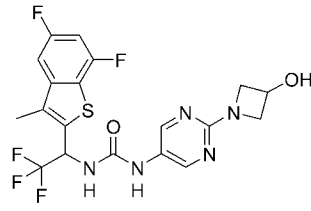
106-1



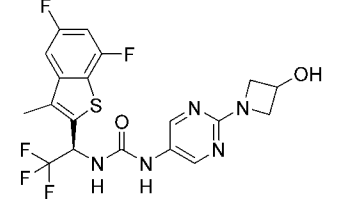
107



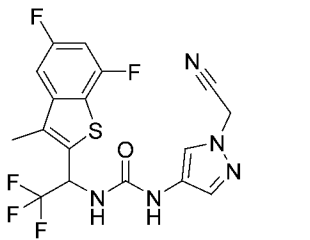
107-1



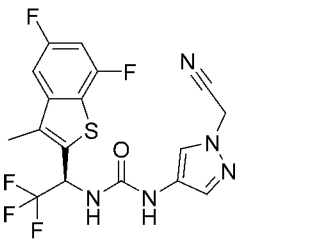
108



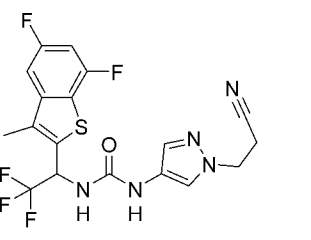
108-1



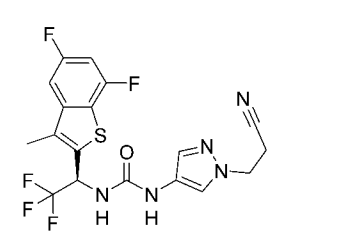
109



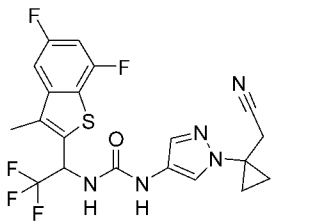
109-1



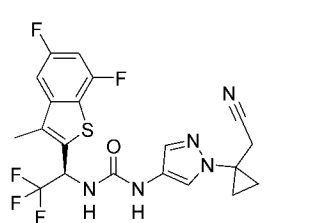
110



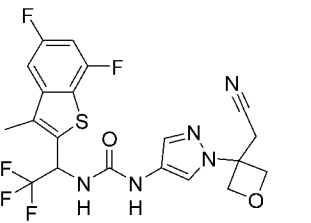
110-1



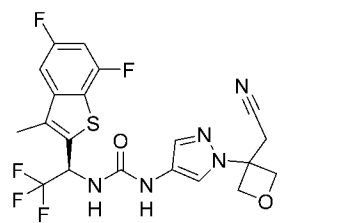
111



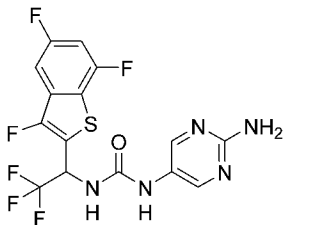
111-1



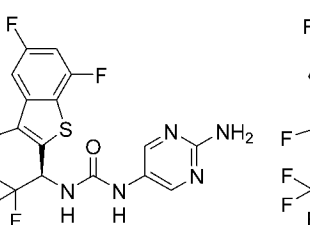
112



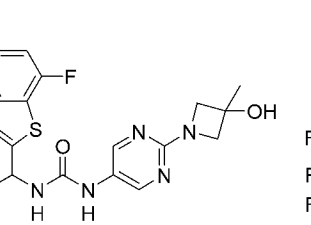
112-1



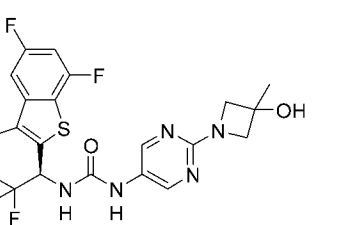
113



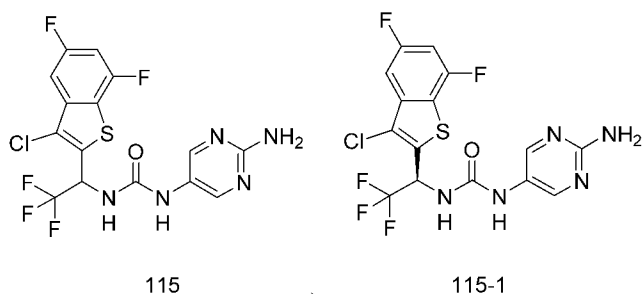
113-1



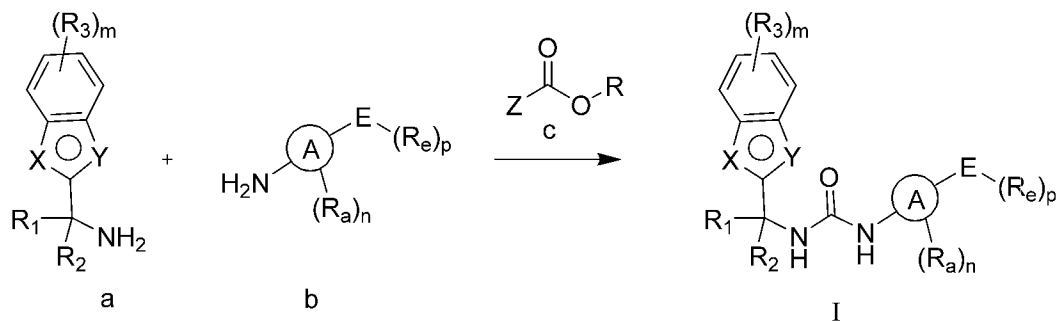
114



114-1



8. 权利要求1-7任一项所述化合物的制备方法，包括以下步骤：



其中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_a 、 R_e 、环A、E、X、Y、m、n、p具有权利要求1-7任一项所述的定义；Z选自离去基团，如卤素，R选自 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷基- C_{6-10} 芳基，如苯基、甲基、苄基。

9. 一种药物组合物，其包含权利要求1-7任一项所述化合物及其消旋体、立体异构体、互变异构体、氮氧化物、溶剂化物、多晶型物、代谢产物、酯、前药或其药学上可接受的盐。

10. 权利要求1-7任一项所述化合物及其消旋体、立体异构体、互变异构体、氮氧化物、溶剂化物、多晶型物、代谢产物、酯、前药或其药学上可接受的盐或权利要求9所述药物组合物在制备PI3K α 抑制剂中的应用；

和/或，在制备预防和/或治疗癌症，例如肺癌，胃癌，子宫内膜癌，卵巢癌，膀胱癌，乳腺癌，结肠癌，脑癌，前列腺癌，皮肤癌和/或良性过度生长综合征的药物中的用途；

和/或，在制备预防和/或治疗 PIK3CA 相关过度生长 (PROS) 的药物中的用途。

11. 一种用于预防和/或治疗PI3K α 介导的疾病或病症的方法，所述方法包括向需要这种治疗的患者施用治疗有效量的至少一种权利要求1-7任一项所述化合物及其消旋体、立体异构体、互变异构体、氮氧化物、溶剂化物、多晶型物、代谢产物、酯、前药或其药学上可接受的盐或权利要求9所述药物组合物；

优选地，所述PI3K α 介导的疾病或症状选自癌症，例如肺癌，胃癌，子宫内膜癌，卵巢癌，膀胱癌，乳腺癌，结肠癌，脑癌，前列腺癌，皮肤癌和/或良性过度生长综合征；

优选地，所述 PI3K α 介导的疾病或症状为 PIK3CA 相关过度生长 (PROS)。

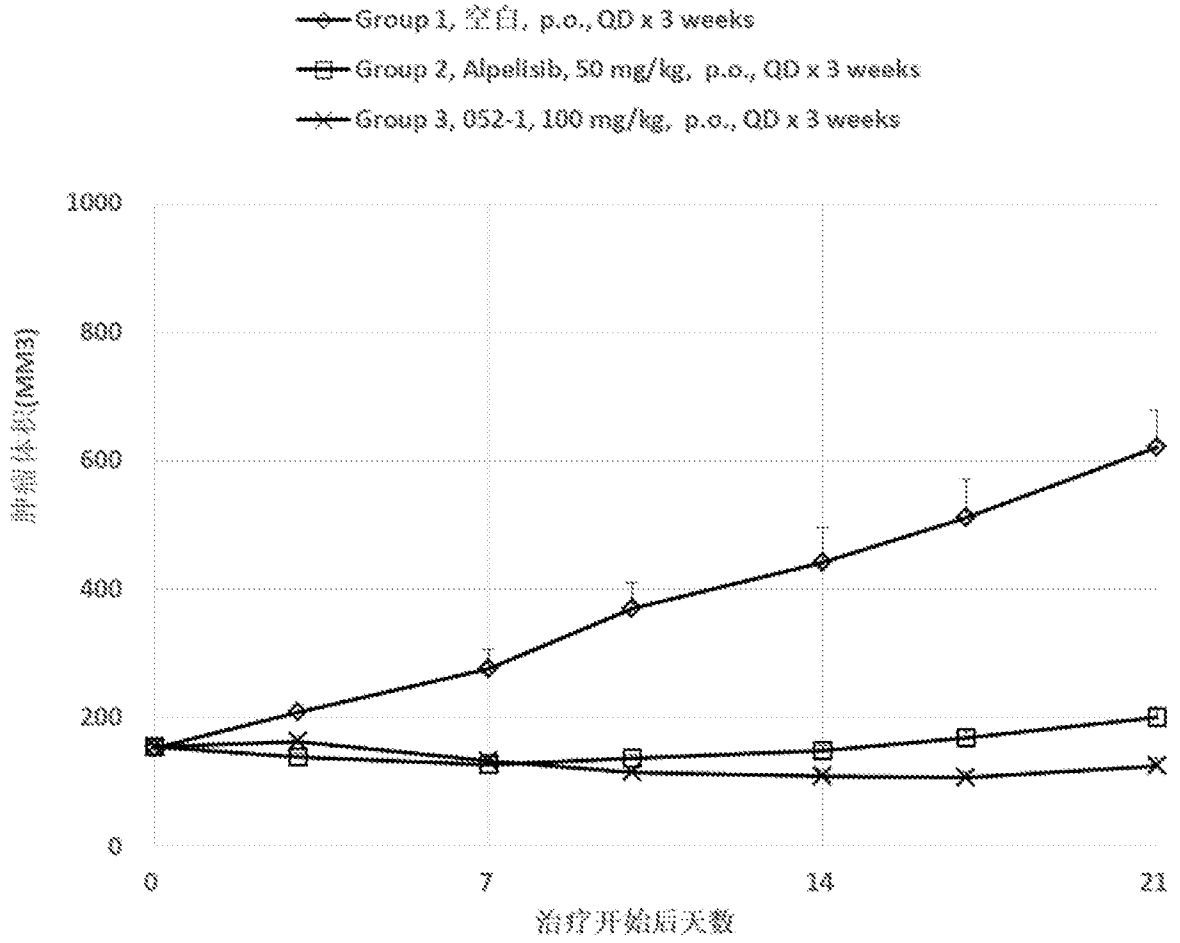


图 1

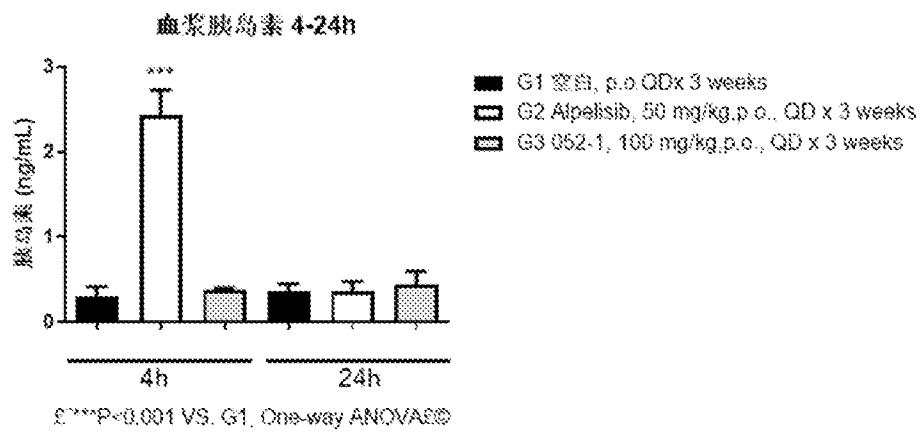


图 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2024/084747

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D333/54(2006.01)i; A61K31/381(2006.01)i; A61P35/00(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)

IPC: C07D, A61K, A61P

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)

CNABS, VEN, CNKI, STN(CAPLUS, REGISTRY, MARPAT): 苯并噻吩, 脲, 癌症, 肿瘤, 检索结构式, search for structural formula, benzothiophene, urea, cancer, tumour, tumor, PI3K α **C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2007086584 A1 (MEIJI SEIKA KAISHA, LTD. et al.) 02 August 2007 (2007-08-02) abstract, and description, table 13	1-6, 9
Y	WO 2007086584 A1 (MEIJI SEIKA KAISHA, LTD. et al.) 02 August 2007 (2007-08-02) abstract, and description, table 13	8
X	WO 2004007459 A2 (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. et al.) 22 January 2004 (2004-01-22) abstract, and claim 78	1-5, 9
Y	WO 2004007459 A2 (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. et al.) 22 January 2004 (2004-01-22) abstract, and claim 78	8
X	Registry. "RN: 2759460-28-9, 2637451-08-0, 2467488-47-5 et al." STN, 17 February 2022 (2022-02-17), pp. 1-49	1-6
Y	WO 2022265993 A1 (SCORPION THERAPEUTICS INC.) 22 December 2022 (2022-12-22) abstract, claims 1-60, and description, pages 175-239, and embodiment 27	8

 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

“D” document cited by the applicant in the international application

“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

14 June 2024

Date of mailing of the international search report

19 June 2024

Name and mailing address of the ISA/CN

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

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2024/084747

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2022265993 A1 (SCORPION THERAPEUTICS INC.) 22 December 2022 (2022-12-22) abstract, claims 1-60, and description, pages 175-239, and embodiment 27	1-7, 9-11
PX	Registry. "RN: 3012080-28-0, 3011537-33-7, 3005477-54-0 et al." <i>STN</i> , 06 December 2023 (2023-12-06), pp. 1-8	1-6
PA	WO 2023220131 A2 (RELAY THERAPEUTICS INC.) 16 November 2023 (2023-11-16) claims 1-46	1-11

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.: **11**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claim 11 relates to a method for treating a disease. In the search report, a search is made on the basis of a corresponding pharmaceutical use.
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/CN2024/084747

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
WO 2007086584 A1	02 August 2007	None	
WO 2004007459 A2	22 January 2004	None	
WO 2022265993 A1	22 December 2022	None	
WO 2023220131 A2	16 November 2023	None	

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07D333/54(2006.01)i; A61K31/381(2006.01)i; A61P35/00(2006.01)i</p> <p>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</p>																							
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>IPC: C07D, A61K, A61P</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>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))</p> <p>CNABS, VEN, CNKI, STN(CAPLUS, REGISTRY, MARPAT): 苯并噻吩, 豚, 癌症, 肿瘤, 检索结构式, benzothio- phene, urea, cancer, tumour, tumor, PI3K α</p>																							
<p>C. 相关文件</p> <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>X</td> <td>WO 2007086584 A1 (MEIJI SEIKA KAISHA, LTD. et al.) 2007年8月2日 (2007 - 08 - 02) 摘要, 说明书表13</td> <td>1-6, 9</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>WO 2007086584 A1 (MEIJI SEIKA KAISHA, LTD. et al.) 2007年8月2日 (2007 - 08 - 02) 摘要, 说明书表13</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 2004007459 A2 (JANSSEN PHARMACEUTICA N. V. et al.) 2004年1月22日 (2004 - 01 - 22) 摘要, 权利要求78</td> <td>1-5, 9</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>WO 2004007459 A2 (JANSSEN PHARMACEUTICA N. V. et al.) 2004年1月22日 (2004 - 01 - 22) 摘要, 权利要求78</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>REGISTRY. "RN: 2759460-28-9, 2637451-08-0, 2467488-47-5 et al." STN, 2022年2月17日 (2022 - 02 - 17), 第1-49页</td> <td>1-6</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>WO 2022265993 A1 (SCORPION THERAPEUTICS INC.) 2022年12月22日 (2022 - 12 - 22) 摘要, 权利要求1-60, 说明书第175-239页, 实施例27</td> <td>8</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	X	WO 2007086584 A1 (MEIJI SEIKA KAISHA, LTD. et al.) 2007年8月2日 (2007 - 08 - 02) 摘要, 说明书表13	1-6, 9	Y	WO 2007086584 A1 (MEIJI SEIKA KAISHA, LTD. et al.) 2007年8月2日 (2007 - 08 - 02) 摘要, 说明书表13	8	X	WO 2004007459 A2 (JANSSEN PHARMACEUTICA N. V. et al.) 2004年1月22日 (2004 - 01 - 22) 摘要, 权利要求78	1-5, 9	Y	WO 2004007459 A2 (JANSSEN PHARMACEUTICA N. V. et al.) 2004年1月22日 (2004 - 01 - 22) 摘要, 权利要求78	8	X	REGISTRY. "RN: 2759460-28-9, 2637451-08-0, 2467488-47-5 et al." STN, 2022年2月17日 (2022 - 02 - 17), 第1-49页	1-6	Y	WO 2022265993 A1 (SCORPION THERAPEUTICS INC.) 2022年12月22日 (2022 - 12 - 22) 摘要, 权利要求1-60, 说明书第175-239页, 实施例27	8
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																					
X	WO 2007086584 A1 (MEIJI SEIKA KAISHA, LTD. et al.) 2007年8月2日 (2007 - 08 - 02) 摘要, 说明书表13	1-6, 9																					
Y	WO 2007086584 A1 (MEIJI SEIKA KAISHA, LTD. et al.) 2007年8月2日 (2007 - 08 - 02) 摘要, 说明书表13	8																					
X	WO 2004007459 A2 (JANSSEN PHARMACEUTICA N. V. et al.) 2004年1月22日 (2004 - 01 - 22) 摘要, 权利要求78	1-5, 9																					
Y	WO 2004007459 A2 (JANSSEN PHARMACEUTICA N. V. et al.) 2004年1月22日 (2004 - 01 - 22) 摘要, 权利要求78	8																					
X	REGISTRY. "RN: 2759460-28-9, 2637451-08-0, 2467488-47-5 et al." STN, 2022年2月17日 (2022 - 02 - 17), 第1-49页	1-6																					
Y	WO 2022265993 A1 (SCORPION THERAPEUTICS INC.) 2022年12月22日 (2022 - 12 - 22) 摘要, 权利要求1-60, 说明书第175-239页, 实施例27	8																					
<p><input checked="" type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>																							
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>"D" 申请人在国际申请中引证的文件</p> <p>"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>"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)</p> <p>"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"&" 同族专利的文件</p>																							
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2024年6月14日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2024年6月19日</p>																					
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p>		<p>授权官员</p> <p>陈曦</p> <p>电话号码 (+86) 010-53962145</p>																					

C. 相关文件		
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	WO 2022265993 A1 (SCORPION THERAPEUTICS INC.) 2022年12月22日 (2022 - 12 - 22) 摘要, 权利要求1-60, 说明书第175-239页, 实施例27	1-7, 9-11
PX	REGISTRY. "RN: 3012080-28-0, 3011537-33-7, 3005477-54-0 et al." STN, 2023年12月6日 (2023 - 12 - 06), 第1-8页	1-6
PA	WO 2023220131 A2 (RELAY THERAPEUTICS INC.) 2023年11月16日 (2023 - 11 - 16) 权利要求1-46	1-11

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： 11
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
权利要求11涉及疾病的治疗方法，在检索报告中基于相应的制药用途作出检索。
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/CN2024/084747

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	2007086584	A1	2007年8月2日	无	
WO	2004007459	A2	2004年1月22日	无	
WO	2022265993	A1	2022年12月22日	无	
WO	2023220131	A2	2023年11月16日	无	