

(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



(10) 国际公布号
WO 2022/257581 A1

(43) 国际公布日
2022 年 12 月 15 日 (15.12.2022)

(51) 国际专利分类号:
C07D 471/14 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)

CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU,
IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT,
RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

(21) 国际申请号: PCT/CN2022/085402

(22) 国际申请日: 2022 年 4 月 6 日 (06.04.2022)

本国际公布:

(25) 申请语言: 中文

— 包括国际检索报告 (条约第21条(3))。

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202110640077.5 2021年6月8日 (08.06.2021) CN

(71) 申请人: 四川大学 (SICHUAN UNIVERSITY) [CN/
CN]; 中国四川省成都市一环路南一段
24号, Sichuan 610044 (CN)。

(72) 发明人: 罗有福 (LUO, Youfu); 中国四川省成
都市人民南路17号, Sichuan 610044 (CN)。 杨
涛 (YANG, Tao); 中国四川省成都市人民南
路17号, Sichuan 610044 (CN)。

(74) 代理人: 上海一平知识产权代理有限公司 (XU & PARTNERS, LLC.); 中国上海市普陀
区真北路958号天地科技广场1号楼106
室, Shanghai 200333 (CN)。

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

(54) **Title:** A CLASS OF IMIDAZOLIDINOPYRIMIDONE COMPOUNDS AND USE THEREOF IN TREATMENT OF HS-
CLPP-MEDIATED DISEASES

(54) 发明名称: 一类咪唑烷并嘧啶酮化合物及其在治疗HsClpP介导的疾病中的用途

(57) **Abstract:** The present invention relates to the use of a class of imidazolidinopyrimidone compounds, or a pharmaceutically ac-
ceptable salt, a hydrate or a crystal form thereof in the treatment of human caseinolytic protease P (HsClpP) mediated diseases, and
belongs to the field of chemical medicine. The compounds have a significant activity in regulating and controlling HsClpP and can be
used for treating related diseases mediated by HsClpP.

(57) 摘要: 本发明涉及一类咪唑烷并嘧啶酮化合物或其药学上可接受的盐、水合物或晶型在
人酪蛋白裂解酶(HsClpP)介导的疾病治疗中的用途, 属于化学医药领域。该类化合物具有显
著的调控HsClpP的活性, 可用于治疗HsClpP介导的相关疾病。



WO 2022/257581 A1

一类咪唑烷并嘧啶酮化合物及其在治疗 HsClpP 介导的疾病中的用途

技术领域

本发明涉及一类咪唑烷并嘧啶酮化合物或其药学上可接受的盐、水合物或晶型在 HsClpP 介导的疾病治疗中的用途，属于化学医药领域。

背景技术

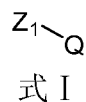
HsClpP 是一种存在于线粒体基质中的 ATP 依赖的去折叠酶肽酶蛋白复合物。HsClpP 维持细胞器的动态平衡，控制蛋白质质量，调节线粒体代谢，在线粒体去折叠蛋白反应和氧化磷酸化完整性中发挥重要作用。研究表明，HsClpP 在多种癌症类型中的表达上调。与来自健康个体的正常造血细胞相比，45% 的原发性急性髓系白血病（AML）样本中的 HsClpP 表达增加。免疫组化分析显示 HsClpP 在实体肿瘤如膀胱、前列腺、子宫、肝、结肠、甲状腺、肺、乳腺、卵巢、睾丸、胃、淋巴结和中枢神经系统中过表达。通过对比 TCGA 数据中 HsClpP 编码基因在癌组织样本与正常组织样本中的表达情况可以看出，HsClpP 在几乎所有癌细胞中呈高表达。HsClpP 维持线粒体功能的作用体现在及时且精准地降解错误折叠的蛋白质。当 HsClpP 被过度激活，这种精准地降解方式转变为无序且无选择性降解，从而导致线粒体内功能性蛋白质被错误降解，呼吸链蛋白水平降低，损害氧化磷酸化；当 HsClpP 活性被抑制，又会导致错误折叠的蛋白、损伤蛋白以及短寿期蛋白等的积累，从而损伤氧化磷酸化并导致肿瘤细胞死亡。因此，抑制和激动 HsClpP 功能均能干扰其正常发挥功能，引起肿瘤细胞损伤甚至死亡。靶向 HsClpP 的肿瘤治疗为人类线粒体相关疾病的治疗和小分子的研究筛选优化提供了新的策略。

一些小分子已经被报道用于调控 HsClpP 蛋白。包括 HsClpP 抑制剂，如 β -内酯类、苯酯类及硼酸拟肽类化合物。HsClpP 激动剂，如 ADEP 类、D9 以及依米立酮类（Imipridone）化合物。依米立酮类化合物结构特征在于具有咪唑啉并二氢嘧啶酮的核心骨架，咪唑啉环氮原子与其他取代基团连接。其中 ONC201 和 ONC206 分别被批准用于肿瘤治疗的临床试验。ONC201 针对多个肿瘤的临床试验目前已进入 II 期临床阶段，针对 H3 K27M 突变胶质瘤已进入 III 期临床试验。ONC206 于 2020 年被批准用于复发性中枢神经系统肿瘤的 I 期临床研究。

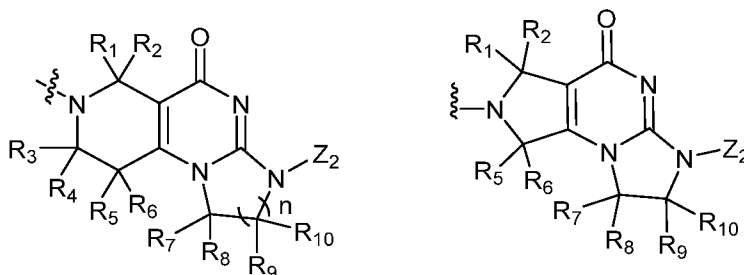
发明内容

本发明的目的在于提供一种咪唑烷并嘧啶酮类化合物。本发明的另一目的在于提供该类化合物的用途。

具体地，本发明第一方面提供了如式 I 所示的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或晶型：



其中 Z_1 独立选自 H、烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳基烷基、烷氧烷基、烷氧羰基、芳烷氧基、芳烷硫基和酰基自由基。Q 独立选自以下基团：

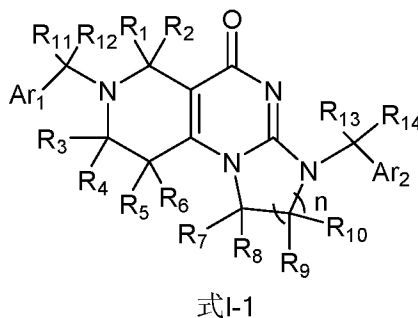


其中，各式中， $\text{R}_1 \sim \text{R}_6$ 独立的选自氢、卤素、C3-C6 环烷基、C1-C6 取代或未取代的烷基；各 $\text{R}_7 \sim \text{R}_{10}$ 独立的选自氢、卤素、C3-C6 环烷基、C1-C6 取代或未取代的烷基。 Z_2 独立选自烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳基烷基、烷氧烷基、烷氧羰基、芳烷氧基、芳烷硫基和酰基；且 $n=1$ 或 2。

在另一优选例中， $\text{R}_1 \sim \text{R}_6$ 独立的选自氢、卤素、C1-C3 取代或未取代的烷基。

在另一优选例中，所述 C1-C6 取代或未取代的的烷基为 C1-C6 卤代烷基，优选地，C1-C3 卤代烷基。

在另一优选例中，所述化合物为式 I-1 所示：



其中， Ar_1 和 Ar_2 独立的选自芳基、杂环芳基、烷基、烯基、炔基、芳基烷基、环烷基、环烷基烷基和杂环烷基；所述的芳基、杂环芳基、烷基、烯基、炔基、芳基烷基、环烷基、环烷基烷基或杂环烷基独立地具有 0-5 个（如 1、2、3 或 4 个） R_{15} 取代基；各 R_{15} 独立地选自卤素、氰基、C1-C6 的烷基、C3-C9 取代或未取代的环烷基、C1-C6 的卤烷基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}_{16}$ 、 $-\text{OH}$ 、C1-C6 取代或未取代的烷氧基、 $-\text{NR}_{16}\text{R}_{17}$ 、（C3-C9）环烷基、（C2-C6）炔基、（C4-C8）环烯基、（C4-C8）环烯基烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂环芳基、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COOR}_{16}$ 、 $-\text{OCOOR}_{16}$ 、C2-C8 烯基、 $-\text{SO}_2\text{OR}_{16}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_{16}\text{R}_{17}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}_{16}$ 、 $-\text{NR}_{16}\text{SO}_2\text{R}_{17}$ 、 $-\text{CONR}_{16}\text{R}_{17}$ 、 $-\text{COR}_{16}$ 、 $-\text{NR}_{16}\text{COR}_{17}$ ； $\text{R}_1 \sim \text{R}_6$ 、 $\text{R}_7 \sim \text{R}_{10}$ 独立的选自氢、卤素、C3-C6 环烷基、C1-C6 取代或未取代的烷基；各 $\text{R}_{11} \sim \text{R}_{17}$ 独立的选自氢、卤素、C1-C3 取代或未取代的烷基，或者 R_{11} 和 R_{12} 与相连的 C 原子形成羰基（ $\text{C}=\text{O}$ ）；且 $n=1$ 或 2。

进一步地,所述化合物为式 I -1 所示, Ar_1 和 Ar_2 独立的选自芳基,杂环芳基;所述的芳基,杂环芳基含 0-5 个 R_{11} 取代基, R_{11} 选自卤素、氰基、C1-C6 的烷基、C3-C9 取代或未取代的环烷基、C1-C6 的卤烷基、 $-CF_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SR_{11}$ 、 $-OH$ 、C1-C6 取代或未取代的烷氧基、 $-NR_{12}R_{13}$ 、(C3-C9) 环烷基 (C2-C6) 炔基、(C4-C8) 环烯基、(C4-C8) 环烯基烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂环芳基、 $-COOH$ 、 $-COOR_{16}$ 、 $-OCOOR_{16}$ 、C2-C6 炔基、C2-C8 烯基、 $-SO_2OR_{16}$ 、 $-SO_2NR_{16}R_{17}$ 、 $-SO_2R_{16}$ 、 $-NR_{16}SO_2R_{17}$ 、 $-CONR_{16}R_{17}$ 、 $-COR_{16}$ 、 $-NR_{16}COR_{17}$; $R_1 \sim R_6$, $R_7 \sim R_{10}$ 独立的选自氢、卤素、C3-C6 环烷基、C1-C6 取代或未取代的烷基; $R_{11} \sim R_{17}$ 独立的选自氢、卤素、C1-C3 取代或未取代的烷基。

在另一优选例中, Ar_1 和 Ar_2 独立的选自下组: 苯基、萘基、喹啉基、吲哚基、苯并呋喃基、吡啶基、噻二唑基、噻唑基、C1-C6 烷基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、C3-C8 环烷基、C3-C8 环烷基-C1-C3 亚烷基、苯基-C1-C3 亚烷基、噻吩基和呋喃基; 优选地, 所述苯基、萘基、喹啉基、吲哚基、苯并呋喃基、吡啶基、噻二唑基、噻唑基、C1-C6 烷基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、C3-C8 环烷基、C3-C8 环烷基-C1-C3 亚烷基、苯基-C1-C3 亚烷基、噻吩基和呋喃基任选独立地具有 0-5 个 R_{15} 取代基, 且各 R_{15} 独立地选自下组: 卤素、 $-OH$ 、氰基、C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 卤代烷基、 $-SO_2C1-C3$ 烷基、 $COOC1-C6$ 烷基、 $COOH$ 。

在另一优选例中, Ar_1 选自下组: 苯基、苯基-C1-C3 亚烷基、吡啶基、噻二唑基、C1-C6 烷基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、C3-C8 环烷基、C3-C8 环烷基-C1-C3 亚烷基、苯基-C1-C3 亚烷基、噻吩基和呋喃基; 优选地, 所述苯基、吡啶基、C1-C6 烷基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、C3-C8 环烷基、C3-C8 环烷基-C1-C3 亚烷基、苯基-C1-C3 亚烷基、噻吩基或呋喃基任选独立地具有 0-5 个 R_{15} 取代基, 且各 R_{15} 独立地选自下组: 卤素、 $-OH$ 、氰基、C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 卤代烷基。

在另一优选例中, Ar_2 选自下组: 苯基、吡啶基、C1-C6 烷基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、苯基-C1-C3 亚烷基、C3-C8 环烷基和噻吩基; 其中, 所述苯基、吡啶基、C1-C6 烷基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、苯基-C1-C3 亚烷基、C3-C8 环烷基或噻吩基任选独立地具有 0-5 个 R_{15} 取代基, 且各 R_{15} 独立地选自下组: 卤素、 $-OH$ 、氰基、C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 卤代烷基、 $-SO_2C1-C3$ 烷基、 $COOC1-C6$ 烷基、 $COOH$ 。

在另一优选例中, 所述 Ar_1 选自下组: 苯基、4-氰基苯基、3-氰基苯基、2-氰基苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、2-氟苯基、3,4-二氟苯基、2,4-二氟苯基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、2-甲基苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、2-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、呋喃-3-基、乙炔基和 C1-C6 烷基。

在另一优选例中, 所述 Ar_2 选自下组: 苯基、2-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、2-甲基苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、2-三氟甲基苯基、3-三氟甲基苯基、4-三氟甲基苯基、2-氟苯基、2-氯苯基、2-溴苯基、3-氟苯基、3-氯苯基、3-溴苯基、4-氟苯基、4-氯苯基、4-溴苯基、3,4-二氟苯基、3,4-二氯苯基、3,4-二溴苯基、2,4-二氟苯基、2,4-二氯苯基、2,4-二溴苯基、2-溴-3-氟苯基、3-溴-4-氟苯基、2-氯-4-氟苯基、4- CH_3SO_2 -苯基、环丙基、环丁基、环戊基、乙炔基、环己基、C1-C6 烷基、苯基-亚甲基、吡啶-2-

基、吡啶-3-基、吡啶-4-基和 3-CH₃COO-苯基。

在另一优选例中，R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆ 独立的选自氢、卤素、C1-C3 卤代的烷基。

在另一优选例中，R₇、R₈、R₉、R₁₀ 独立的选自氢、卤素、C1-C3 卤代的烷基。

在另一优选例中，R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄ 独立的选自氢、卤素、C1-C3 卤代的烷基。

在另一优选例中，R₁₁ 和 R₁₂ 与相连的 C 原子形成羰基 (C=O)。

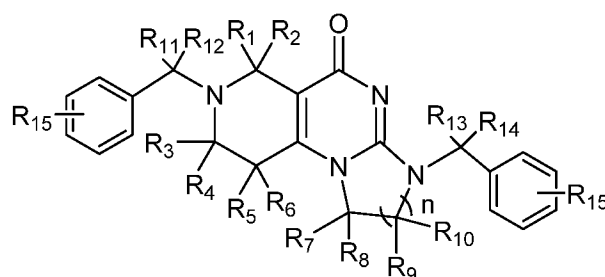
在另一优选例中，R₅ 和 R₆ 独立的为卤素，较佳地，R₅、R₆ 为 F。

在另一优选例中，R₁-R₁₄ 都为 H。

在另一优选例中，R₁-R₄ 和 R₇-R₁₄ 都为 H，且 R₅ 和 R₆ 独立的为卤素。

在另一优选例中，R₁-R₁₄、Ar₁ 和 Ar₂ 各自独立地为化合物 1-81 中任一个所对应的基团。

在另一优选例中，n=1。



式I-2

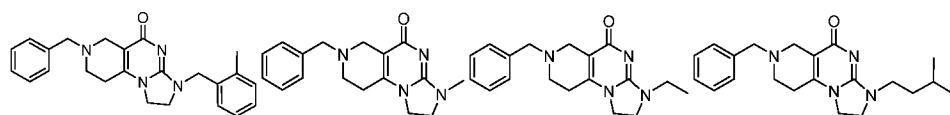
进一步优选的结构如式 I-2 所示，Ar₁ 和 Ar₂ 独立的选自苯基，所述的苯基各自独立地具有 0-5 个 R₁₅ 取代基；各 R₁₅ 独立地选自卤素、氰基、C1-C6 的烷基、C3-C9 取代或未取代的环烷基、C1-C6 的卤烷基、-CF₃、-NH₂、-NO₂、-SH、-SR₁₁、-OH、C1-C6 取代或未取代的烷氧基、-NR₁₂R₁₃、(C3-C9) 环烷基 (C2-C6) 炔基、(C4-C8) 环烯基、(C4-C8) 环烯基烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂环芳基、-COOH、-COOR₁₆、-OCOOR₁₆、(C2-C8) 烯基、-SO₂OR₁₆、-SO₂NR₁₆R₁₇、-SO₂R₁₆、-NR₁₆SO₂R₁₇、-CONR₁₆R₁₇、-COR₁₆、-NR₁₆COR₁₇；R₁~R₆，R₇~R₁₀ 独立的选自氢、卤素、C3-C6 环烷基、C1-C6 取代或未取代的烷基；R₁₁~R₁₄，R₁₆~R₁₇ 独立的选自氢、卤素、C1-C3 取代或未取代的烷基。

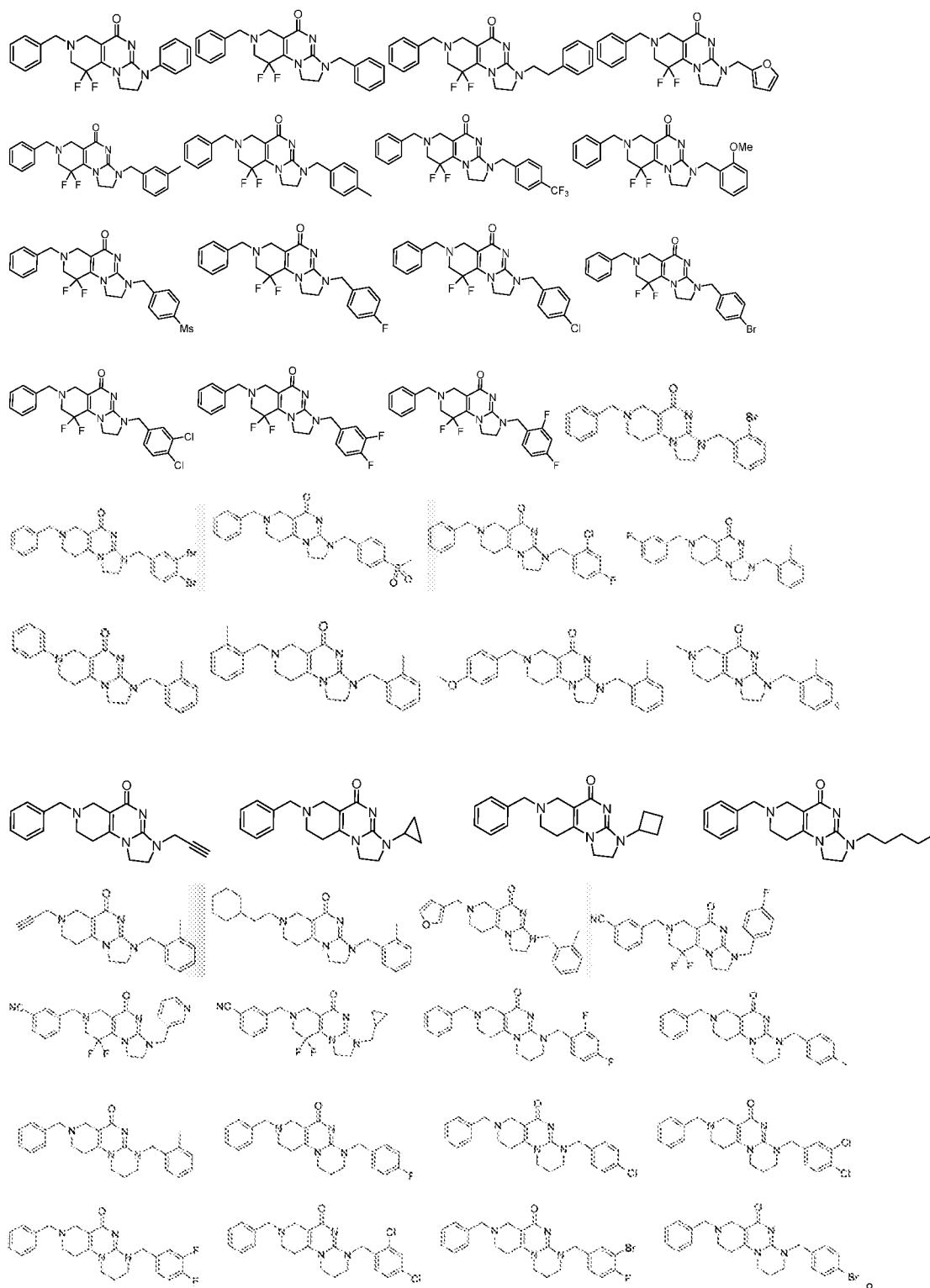
在另一优选例中，Ar₂ 为苯基，且具有 1、2、3、4 或 5 个 R₁₅ 取代基，各 R₁₅ 独立地选自卤素、C1-C6 烷基和 C1-C6 卤代烷基；优选地，Ar₂ 具有 2 个 R₁₅ 取代基。

在另一优选例中，Ar₁ 为苯基，且具有 1、2、3、4 或 5 个 R₁₅ 取代基，各 R₁₅ 独立地选自卤素、CN、C1-C6 烷基和 C1-C6 卤代烷基；优选地，Ar₁ 具有 1 个 R₁₅ 取代基。

进一步优选的，Ar₁ 和 Ar₂ 独立的选自 0-5 个 R₁₅ 取代的苯基；R₁₅ 独立的选自氢、卤素、氰基、-CH₃、-CF₃；R₁-R₁₄ 独立的选自氢、卤素、C1-C3 取代或未取代的烷基。

在另一优选例中，所述的化合物为：





在另一优选例中，所述化合物的任意一个或多个原子被同位素取代，优选地，所述同位素为氘。

在另一优选例中,还包括所述化合物药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或晶型。优选地,所述的药学上可接受的盐为所述化合物与盐酸、氢溴酸、氢氟酸、硫酸、磷酸、硝酸、甲酸、乙酸、丙酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、苦味酸、甲磺酸、乙磺酸、羟乙磺酸、对甲基苯磺酸、苯磺酸、萘磺

酸、三氟乙酸或天冬氨酸生成的药学上可接受的盐。

本发明第二方面，提供了一种药物组合物，其特征在于，所述药物组合物包括：根据本发明第一方面所述化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或晶型为活性成分，以及药学上可接受的辅料。

一种治疗 HsClpP 介导的疾病的药物组合物，以本发明第一方面的化合物或其晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物为活性成分，加上药学上可接受辅料或/和辅助性成分制备而成的制剂。

本发明第三方面，提供了如本发明第一方面所述的化合物、或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、晶型或包含其的药物组合物在制备用于预防和/或治疗 HsClpP 介导的神经系统疾病、代谢综合征和肿瘤相关疾病的药物中的用途。

本发明第四方面，提供了根据本发明第一方面所述的化合物、或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、晶型或包含其的药物组合物在制备预防和/或治疗肿瘤的药物中的用途。

优选地，所述肿瘤选自下组：中枢神经系统肿瘤、脑肿瘤、外周神经系统肿瘤、嗜铬细胞瘤、副神经节瘤、神经内分泌肿瘤、肝癌、肺癌、胃癌、结肠癌、直肠癌、胰腺癌、乳腺癌、前列腺癌、子宫内膜癌、血液系统恶性肿瘤、淋巴系统肿瘤、脑胶质瘤、髓性单核细胞白血病、Burkitt's 淋巴瘤、非小细胞肺癌、胶质母细胞瘤、结直肠癌、黑色素瘤、卵巢癌，或其组合。

本发明第五方面，提供了一种预防和/或治疗 HsClpP 介导的神经系统疾病、代谢综合征和肿瘤相关疾病的方法，包括步骤，将如本发明第一方面所述的化合物、或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、晶型或包含其的药物组合物给予有需要的对象从而治疗所述疾病。

在另一优选例中，所述对象为不如动物，如人、大鼠或小鼠。

根据本发明的上述内容，按照本领域的普通技术知识和手段，在不脱离本发明上述基本技术思想前提下，还可以做出其他多种形式的修改、替换或变更。

以下通过具体实施例的形式，对本发明的上述内容再做进一步的详细说明。但不应将此理解为本发明上述主体的方位仅限于以下的实施例。凡基于本发明上述内容所实现的技术均属于本发明的范围。

附图说明

图 1 为本发明化合物 1 的异核多键碳氢相关谱 (HMBC)；

图 2 为本发明化合物 1 和 21 对 HsClpP 的调控作用；

图 3 为本发明化合物 1 和 21 与 HsClpP 相互作用的热力学信息；

图 4 为本发明化合物 **21** 在 100 μM 对 HsClpP 的热力学稳定性的影响；

图 5 为 100 μM 浓度下的优选化合物 **21** 在 HCT116 细胞内对 HsClpP 的热力学稳定性的影响；

图 6 为不同浓度下的优选化合物 **21** 在 HCT116 细胞内对线粒体膜电位的影响；

图 7 为不同浓度下的优选化合物 **21** 在 HCT116 细胞内对 SDHB 和 ATF4 水平的影响；

图 8 为不同浓度下的优选化合物 **21** 在 HCT116 细胞内对 ROS 含量的影响；

图 9 为不同浓度下的优选化合物 **21** 诱导 HCT116 细胞周期阻滞；

图 10 为不同浓度下的优选化合物 **21** 诱导 HCT116 细胞凋亡；

图 11 为不同浓度下的优选化合物 **21** 抑制人结直肠癌细胞 HCT116 克隆的形成；

图 12 为不同浓度下的优选化合物 **21** 抑制人结直肠癌细胞 HCT116 迁移的作用；

图 13 为不同浓度下的优选化合物 **1** 和 **21** 对人正常胚胎肾细胞 HEK293 和大鼠心肌细胞 H9C2 增殖的抑制活性；

图 14 为一次给药 100 mg/kg 的化合物 **21** 的盐酸盐 **21** · 2HCl 后，14 天内小鼠体重的变化；

图 15 一次给药 100 mg/kg 的化合物 **21** 的盐酸盐 **21** · 2HCl 后，14 天后小鼠的血生化指标；

图 16 为一次给药 100 mg/kg 的化合物 **21** 的盐酸盐 **21** · 2HCl 后，14 天后小鼠未出现明显的病理损伤；

图 17 口服给药 **21**·2HCl 和 ONC201·2HCl 的体内抗肿瘤效果。携带 HCT116 CRC 异种移植瘤的 BALB/c 裸鼠用 ONC201·2HCl (100 mg/kg, p.o., 每周两次) 或 **21**·2HCl (5 和 10 mg/kg, p.o., 每周两次) 治疗 19 天；(A) 治疗后肉眼观察小鼠肿瘤大小情况；(B) 治疗后剥离的肿瘤组织拍照；(C) 治疗期间小鼠体重的相对变化曲线；(D) 治疗期间肿瘤相对体积变化曲线。每隔一天测量一次；N=每组 6 只动物。

具体实施方式

本发明人经过广泛而深入的研究，通过大量筛选和测试，提供了一类结构新颖且具有优异活性的 HsClpP 激动剂化合物。本发明的化合物与现有临床阶段的抗肿瘤化合物 ONC201 相比可具有更高的 HsClpP 激动活性及更佳的治疗窗口，为临床上 HsClpP 介导的相关疾病治疗提供了更好的选择。在此基础上完成了本发明。

术语

除非另有定义，否则本文中所用的全部技术术语和科学术语均具有如本发明所属领域普通技术人员通常理解的含义。

如本文所用，术语“含有”或“包括(包含)”可以是开放式、半封闭式和封闭式的。换言之，所述术语也包括“基本上由...构成”、或“由...构成”。

当通过从左向右书写的常规化学式描述取代基时，该取代基也同样包括从右向左书写结构式时所得到的在化学上等价的取代基。举例而言， $-\text{CH}_2\text{O}-$ 等同于 $-\text{OCH}_2-$ 。

除非另有表述，术语“烷基”本身或作为另一取代基的一部分是指直链或支链烃基，所述烷基可以具有指定碳原子数，如 C1-C6 表示 1-6 个碳，可包括具有 1、2、3、4、5 和 6 个碳的烷基，C1-C3 表示 1-3 个碳，烷基的例子包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基、正戊基、正己基、正庚基、正辛基等。

除非另有表述，术语“烯基”指具有一个或多个双键的不饱和烷基，如 C2-C8 烯基表示 2-8 个碳的烯基，如具有 3、4、5、6 个碳的烯基。类似地，术语“炔基”指具有一个或多个三键的不饱和烷基，如 C2-C6 炔基表示 2-6 个碳的炔基，如具有 3、4、5 个碳的炔基。此类不饱和烷基的例子包括乙烯基、2-丙烯基、巴豆基、2-异戊烯基、2-(丁二烯基)、2,4-戊二烯基、3-(1,4-戊二烯基)、乙炔基、1-和 3-丙炔基、3-丁炔基和更高级的同系物和异构体。

除非另有表述，术语“环烷基”是指完全饱和的环烃环，环烷基可以具有指定环原子数，如 C3-C9 环烷基指具有 3-9 个环碳原子的环烷基，包括具有 3、4、5、6、7 和 8 个碳原子的环烷基，如环丙基、环丁基、环戊基或环己基等；“环烷基”也指双环和多环烃环，例如双环[2.2.1]庚烷、双环[2.2.2]辛烷等。类似地“环烯基”或在环顶之间具有一个或二个双键的环烯基，如 C4-C8 环烯基指具有 4-8 个环碳原子的环烯基，如 5 或 6 个碳原子的环烯基。

除非另有表述，术语“杂环烷基”是指含有 1 至 5 个(优选 1、2 和 3 个)选自 N、O 和 S 的杂原子的环烷基，其中氮和硫原子任选被氧化，且氮原子任选被季铵化。杂环烷基可以是单环、双环或多环体系。杂环烷基的非限制性例子包括吡咯烷、咪唑烷、吡啶烷、丁内酰胺、戊内酰胺、咪唑烷酮、乙内酰脲、二氧戊环、苯邻二甲酰亚胺、哌啶、1,4-二噁烷、吗啉、硫代吗啉、硫代吗啉-S-氧化物、硫代吗啉-S, S-氧化物、哌嗪、吡喃、吡啶酮、3-吡咯啉、噻喃、吡喃酮、四氢呋喃、四氢噻吩、奎宁环等。杂环烷基可以经环碳或杂原子连接于分子的其余部分。对于诸如环烷基烷基和杂环烷基烷基的术语，是指环烷基或杂环烷基通过烷基或亚烷基连接体连接到分子的其余部分。例如，环丁基(亚)甲基-是连接到分子其余部分的亚甲基连接基上的环丁基环。

除非另有表述，术语“亚烷基”本身或作为另一取代基的一部分是指衍生自烷烃的二价基团，亚烷基通常具有 1-6 个碳原子，如 C1-C3 亚烷基，例如-CH₂CH₂CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂-、-CH₂CH₂-和-CH₂-。类似地，“亚烯基”或“亚炔基”分别指具有双键或三键的不饱和形式的“亚烷基”。

除非另有表述，术语“烷氧基”或“烷基氧基”、“烷基氨基”或“烷基胺基”以其常规意义使用，指代分别经氧原子或氮连接于分子的其余部分的那些烷基。此外，所述烷基胺基可以是单取代或双取代的。例如，甲胺基、乙胺基、丙胺基、异丙胺基、丁胺基、异丁胺基、叔丁胺基、二甲胺基、二乙胺基、二丙胺基、二异丙胺基、二丁胺基、二异丁胺基、二叔丁胺基等。双取代时烷基部分可以相同或不同，也可和与各烷基相连的氮原子组合形成 3-7 元环。因此，-NR^aR^b所示基团表示包括哌啶基、吡咯烷基、吗啉基、氮杂环丁烷基(azetidinyI)等。

除非另有表述，术语“卤代”或“卤素”本身或作为另一取代基的一部分是指氟、氯、溴、或碘原子。此外，诸如“卤代烷基”等术语表示包括单卤代烷基或多卤代烷基。例如，术语“C1-C3 卤代烷基”包括三氟甲基、2, 2, 2-三氟乙基、4-氯丁基、3-溴丙基等。

除非另有表述，术语“芳基”表示多不饱和的(通常芳香性)的烃基，其可以是单环或稠合在一起或共价连接的多环(最多三环)。术语“杂芳基”是指含有 1 至 5 个(优选 1、2 和 3 个)选自 N、O、和 S 的杂原子的芳基(或环)，其中氮和硫原子任选被氧化，氮原子任选被季铵化。杂芳基可通过杂原子连接于分子的其余部分。芳基的非限制性例子包括苯基、萘基和联苯基，而杂芳基的非限制性例子包括吡啶基、哒嗪基、吡嗪基、嘧啶基、三嗪基、喹啉基、喹喔啉基、喹唑啉基、噌啉基、酞嗪基、苯并三嗪基(benzotriazinyl)、嘌呤基、苯并咪唑基、苯并吡唑基、苯并三唑基、苯并异噻唑基、异苯并呋喃基(isobenzofuryl)、异吲哚基、中氮茛基、苯并三嗪基、噻吩并吡啶基、噻吩并嘧啶基、吡唑并嘧啶基、咪唑并吡啶、苯并噻唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基、喹啉基、异喹啉基、异噻唑基、吡唑基、吲唑基、蝶啶基、咪唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、噻二唑基、吡咯基、噻唑基、呋喃基、噻吩基等等。以上芳基和杂芳基环系统各自的取代基选自下述可接受的取代基的组。

为简洁起见，当术语“芳基”与其它术语(例如芳氧基，芳硫基，芳烷硫基(芳基烷基-S-)、芳烷氧基(芳基烷基-O-)、芳烷基)组合使用时，包括如上所定义的芳基和杂芳基环。因此，术语“芳烷基”或“杂芳基烷基”是指包括其中芳基或杂芳基连接到与分子的其余部分连接的烷基的那些基团(例如苄基，苯乙基，吡啶基甲基等)。

除非另有表述，术语“烷氧羰基”表示烷基-O-C(=O)-，如 C1-C6 烷基-O-C(=O)-，更具体地如 CH₃-O-C(=O)-、CH₃CH₂-O-C(=O)-等。

除非另有表述，术语“酰基”表示烷基-C(=O)-，如 C1-C6 烷基-C(=O)-，更具体地如 CH₃-C(=O)-、CH₃CH₂-C(=O)-等。

在一些实施例中，上述术语(如“烷基”，“环烷基”、“杂环烷基”“芳基”和“杂芳基”等)将包括指定基团的取代和未取代形式。如无特别说明，各基团独立任选地具有一个或多个(如 0、1、2、3、4 或 5 个)选自下组的取代基：卤素、氰基、C1-C6 的烷基、C3-C9 取代或未取代的环烷基、C1-C6 的卤烷基、-CF₃、-NH₂、-NO₂、-SH、-SR₁₆、-OH、C1-C6 取代或未取代的烷氧基、-NR₁₆R₁₇、(C3-C9) 环烷基、(C2-C6) 炔基、(C4-C8) 环烯基、(C4-C8) 环烯基烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂环芳基、-COOH、-COOR₁₆、-OCOR₁₆、C2-C8 烯基、-SO₂OR₁₆、-SO₂NR₁₆R₁₇、-SO₂R₁₆、-NR₁₅SO₂R₁₆、-CONR₁₆R₁₇、-COR₁₆、-NR₁₆COR₁₇；各 R₁₆ 和 R₁₇ 独立的选自氢、卤素、C1-C3 烷基或 C1-C3 卤代烷基。

如无特别说明，术语“取代”指基团上的一个或多个(如 1、2、3、4 或 5 个)氢原子独立地被选自下组的取代基取代：氢、卤素、CN、C1-C6 烷基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、C1-C6 卤代烷基、C1-C6 烷氧基、C3-C6 环烷基、芳基和苄基。

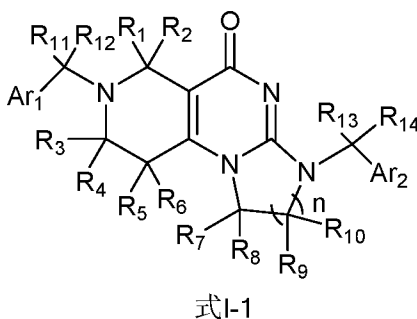
活性成分

本发明提供了一种式 I 化合物，



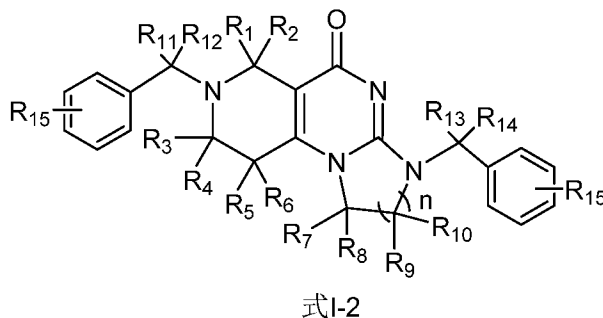
其中，Z1、Q 如上定义。

优选地，所述化合物如式 I -1 所示：



其中，n、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、Ar₁和Ar₂如上定义。

进一步地，当Ar₁和Ar₂都为取代或未取代的苯基时，所述化合物如式 I -2 所示：



其中，R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅如上定义，其中，各R₁₅独立任选地为0-5个。

进一步地，本发明的活性成分还包括所述化合物的药学上可接受的盐、水合物、溶剂化合物、晶型、同位素标记化合物，或其组合。

典型地，所述药学上可接受的盐可包括（但并不限于）：盐酸盐、氢溴酸盐、氢氟酸盐、硫酸盐、磷酸盐、硝酸盐、甲酸盐、乙酸盐、丙酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、富马酸盐、马来酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、苦味酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、羟乙磺酸盐、对甲基苯磺酸盐、苯磺酸盐、萘磺酸盐、三氟乙酸盐、谷氨酸盐、天冬氨酸盐或生成的药学上可接受的盐。

如本文所用，术语“溶剂合物”是指本发明化合物与溶剂分子配位形成特定比例的配合物。

如本文所用，术语“水合物”是指本发明化合物与水进行配位形成的配合物。

本发明的某些化合物拥有不对称碳原子（光学中心）或双键；消旋体、非对映体、

几何异构体、区域异构体和单独的异构体(例如,分离的对映体)均应包括在本发明范围内。当本文提供的化合物具有确定的立体化学(表示为 R 或 S,或具有虚线或楔形键指明)时,被本领域技术人员将理解那些化合物为基本上不含其他异构体(例如至少 80%, 90%, 95%, 98%, 99%和至多 100%不含其他异构体)。

本发明所述同位素标记化合物是指与本文中所列化合物相同,但是其中的一个或多个原子被另一个原子取代,该原子的原子质量或质量数不同于自然界中常见的原子质量或质量数。可以引入化合物中的同位素包括氢、碳、氮、氧、硫,即 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{35}S 等。含有上述同位素和/或其它原子同位素的化合物及其立体异构体,以及该化合物、立体异构体的可药用的盐均应包含在本发明范围内,优选地,所述化合物为氘代的。

药物组合物、用途

本发明提供了一种药物组合物,所述药物组合物包括上述式 I 化合物,或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、晶型和/或同位素标记化合物;以及药学上可接受的辅料。

本发明的化合物具有激动、促进、提高 HsClpP 活性的作用,从而能够多度激活 HsClpP 使病灶细胞线粒体内功能性蛋白质被错误降解,呼吸链蛋白水平降低,损害氧化磷酸化。因此,本发明的化合物可通过作用于 HsClpP 杀伤或杀死或者调控病灶细胞从而治疗相应的疾病。

本发明还提供了上述活性成分在治疗 HsClpP 介导的相关疾病中的用途。如本发明所用,术语“HsClpP 介导的疾病”指能够通过调控(如激动和/或抑制)HsClpP 蛋白从而治疗的疾病。较佳地,所述疾病的病灶细胞中存在 HsClpP 异常表达(如肿瘤等)或者突变(如神经系统疾病等)。

典型的 HsClpP 介导的相关疾病包括但不限于:神经系统疾病、代谢综合征和肿瘤相关疾病。进一步的,所述神经系统疾病为亨廷顿氏病、帕金森症、Perrault 综合症、阿尔兹海默症、遗传性痉挛性截瘫、Friedreich 共济失调等。所述代谢综合征包括糖尿病,肥胖等。所述肿瘤为中枢神经系统肿瘤(如 H3 K27M 突变胶质瘤)、脑肿瘤、外周神经系统肿瘤、嗜铬细胞瘤、副神经节瘤、神经内分泌肿瘤、肝癌、肺癌、胃癌、结肠癌、直肠癌、胰腺癌、乳腺癌、前列腺癌、子宫内膜癌、血液恶性肿瘤和淋巴系统肿瘤等。

本发明化合物可以单独给药,或者与其他药学上可接受的化合物联合给药。例如,所述化合物与一种或多种抗癌剂和/或免疫抑制剂联合使用,优选地,所述抗癌剂和/或免疫抑制剂选自下组:奥拉帕尼、卢卡帕尼、尼拉帕尼、甲氨蝶呤、卡培他滨、吉西他滨、去氧氟尿苷、培美曲塞二钠、帕唑帕尼、伊马替尼、埃罗替尼、拉帕替尼、吉非替尼、凡德他尼、赫赛汀、贝伐单抗、利妥昔单抗、曲妥珠单抗、紫杉醇、长春瑞滨、多西他赛、多柔比星、羟基喜树碱、丝裂霉素、表柔比星、吡柔比星、博来霉素、来曲唑、他莫西芬、氟维司群、曲谱瑞林、氟他胺、亮丙瑞林、阿那曲唑、异环磷酰胺、白消安、环磷酰胺、卡莫司汀、尼莫司汀、司莫司汀、氮芥、马法兰、瘤可宁、卡铂、顺铂、奥

沙利铂、络铂、拓扑特肯、喜树碱、拓扑替康、依维莫司、西罗莫斯、特癌适、6-巯基嘌呤、6-硫鸟嘌呤、硫唑嘌呤、菌素 D、柔红霉素、阿霉素、米托蒽醌、争光霉素、普卡霉素或氨鲁米特、索拉非尼、瑞戈非尼；如纳武单抗(nivolumab)、派姆单抗(pembrolizumab)、伊匹单抗(ipilimumab)、阿维鲁单抗(avelumab)、度伐单抗(durvalumab)、阿特朱单抗(atezolizumab)或皮地利珠单抗(pidilizumab)，或其组合。

如本文所用，术语“药学上可接受的”成分是指适用于人和/或动物而无过度不良反应(如毒性、刺激和变态反应)，即有合理的效益/风险比的物质。

所述药学上可接受的辅料、载体或辅助性成分，它不具有或具有一定生理活性，但该成分的加入不会改变上述药物组合物在疾病治疗过程中的主导地位，而仅仅发挥辅助功效，这些辅助功效仅是对该成分已知活性的利用，是医药领域惯用的辅助治疗方式。若将上述辅助性成分与本发明药物组合物配合使用，仍然属于本发明保护的范围。

本发明化合物或药物组合物的施用方式没有特别限制，代表性的施用方式包括但不限于口服、肠胃外（静脉内、肌肉内或皮下）和局部给药。

用于口服给药的固体剂型包括胶囊剂、片剂、丸剂、散剂和颗粒剂。在这些固体剂型中，活性化合物与至少一种常规惰性赋形剂或载体混合，如柠檬酸钠或磷酸二钙，或与下述成分混合：（a）填料或增溶剂，例如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸；（b）粘合剂，例如强甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯基吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶；（c）保湿剂，例如甘油；（d）崩解剂，例如琼脂、碳酸钙、马铃薯淀粉或木薯淀粉、藻酸、某些复合硅酸盐和碳酸钠；（e）缓溶剂，例如石蜡；（f）吸收加速剂，例如季铵化合物；（g）润湿剂，例如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯；（h）吸附剂，例如高岭土；（i）润滑剂，例如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠，或其混合物。胶囊剂、片剂和丸剂中，剂型也可包含缓冲剂。

固体剂型如片剂、糖丸、胶囊剂、丸剂和颗粒剂可采用包衣和壳材制备，如肠衣和其他本领域公知的材料。它们可包含不透明剂，并且，这种组合物中活性化合物或化合物的释放可以延迟的方式在消化道内的某一部分中释放。可采用的包埋组分的实例是聚合物和蜡类物质。必要时，活性化合物也可与上述赋形剂中的一种或多种形成微胶囊形式。

用于口服给药的液体剂型包括药学上可接受的乳液、溶液、悬浮液、糖浆或酏剂。除了活性化合物外，液体剂型可包含本领域中常规采用的惰性稀释剂，如水或其它溶剂、增溶剂和乳化剂，例如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺以及油，特别是棉籽油、花生油、玉米胚油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油或这些物质的混合物。

除了这些惰性稀释剂外，组合物也可包含助剂，如润湿剂、乳化剂、悬浮剂、甜味剂、矫味剂和香料。

除了活性化合物外，悬浮液可包含悬浮剂，例如乙氧基化异十八烷醇、聚氧乙烯山梨醇和脱水山梨醇酯、微晶纤维素、甲醇铝和琼脂这些物质的混合物等。

用于肠胃外注射的组合物可包含生理上可接受的无菌含水或无水溶液、分散液、悬浮液或乳液、和用于重新溶解成无菌的可注射溶液或分散液的无菌粉末。适宜的含水和

非水载体、稀释剂、溶剂或赋形剂包括水、乙醇、多元醇及其适宜的混合物。

用于局部给药的本发明化合物的剂型包括软膏剂、散剂、贴剂、喷射剂和吸入剂。活性成分在无菌条件下与生理上可接受的载体及任何防腐剂、缓冲剂或必要时可能需要的推进剂一起混合。

向个体提供治疗有效量的化合物的精确量将取决于给药方式、疾病和/或病症的类型和严重程度以及个体的特征，例如一般健康状况、年龄、性别、体重和对药物的耐受性。本领域普通技术人员将能够根据这些和其他因素确定合适的剂量。当与其他治疗剂组合施用，任何其他治疗剂的“治疗有效量”将取决于所用药物的类型。合适的剂量对于批准的治疗剂是已知的，并且可以由本领域普通技术人员根据个体的状况、治疗的病症类型和通过以下使用的本发明化合物的量进行调整。优选地，应如此配制组合物，使得可以将 0.01-100 mg/kg 体重/天的抑制剂剂量施用给接受这些组合物的患者。在某些实施方案中，本发明的组合物提供了 0.01 mg 至 50 mg 的剂量。在其它实施方案中，提供了 0.1mg-25 mg 或 5 mg-40 mg 的剂量。

本发明的药物组合物或治疗剂的给药对象的实例包括哺乳动物(例如，人、小鼠、大鼠、仓鼠、兔、猫、狗、牛、绵羊、猴等)。

本发明还提供了一种治疗方法，它包括步骤：给需要治疗的对象施用本发明中所述化合物，或其晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，或施用本发明所述的药物组合物，用于激活 HsClpP，促进 HsClpP 的稳定性，和/或预防/治疗 HsClpP 介导的相关疾病。特别地，所述 HsClpP 介导的相关疾病是存在 HsClpP 表达上调/过表达的疾病，如癌症。

本发明的主要优点包括：

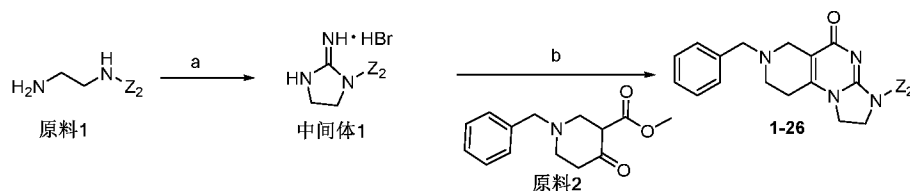
1. 本发明提供了一种新的 HsClpP 激动剂化合物。
2. 本发明的化合物具有十分优异的 HsClpP 激动活性和抗肿瘤活性。
3. 本发明的化合物具有高生物安全性和良好的成药性。

下面结合具体实施，进一步阐述本发明。应理解，这些实施例仅用于说明本发明而不适用于限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，通常按照常规条件，或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明，否则百分比和份数按重量计算。

制备方法

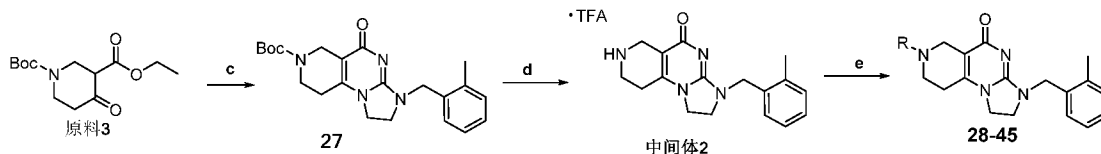
所述的咪唑烷并嘧啶酮类化合物的制备方法，合成路线为：

路线一：



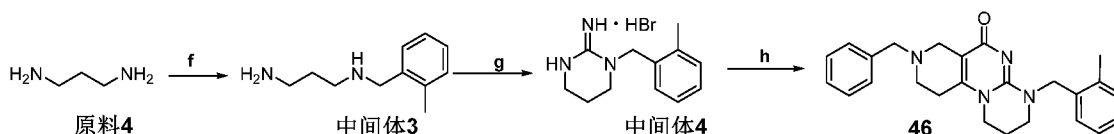
a. 中间体 **1** 是由含不同取代基的原料 **1** 与溴化氰反应得到的, 将原料 **1** 溶于无水乙醇中, 室温下加入溴化氰。反应 1-24 小时后, 减压浓缩除去乙醇, 得到白色的固体即为中间体 **1**。b. 化合物 **1~26** 是中间体 **1** 和原料 **2** 在碱性条件下关环得到的。所述反应温度为 60-100 摄氏度。所用溶剂为甲醇, 乙醇, 正丁醇。所述的碱为甲醇钠, 乙醇钠, 碳酸钾。所述的原料 **2** 和中间体 **1**、碱的摩尔比为 1:1:3, 反应时间为 3-24 小时。

路线二:



c. 化合物 **27** 是中间体 **1a** 和原料 **3** 在碱性条件下关环得到的。所述反应温度为甲醇回流温度, 所述的碱为甲醇钠, 所述的原料 **3** 和中间体 **1a**、甲醇钠的摩尔比为 1:1:3, 反应时间为 3 小时。d. 中间体 **2** 是化合物 **27** 脱除保护基后的产物。所述操作为室温条件下, 向中间体 **27** 的二氯甲烷溶液中加入三氟乙酸, 反应 1-3 小时, 减压浓缩除去三氟乙酸和二氯甲烷, 得到脱除保护基的产物, 所述的二氯甲烷和三氟乙酸体积比为 2:1。e. 化合物 **28~45** 是由中间体 **2** 经氮原子官能团化后得到的。对于化合物 **27~44**, 中间体 **2** 溶于乙腈中, 依次加入无水碳酸钾 (3 eq), 卤代物 (1.1-1.5 eq)。化合物加热到 40-60 摄氏度过夜。过滤后, 滤液经减压浓缩和硅胶柱层析, 甲醇:二氯甲烷= 0:100 to 10:100 洗脱, 得到目的产物。对于化合物 **45**, 中间体 **2** 溶于干燥的 1,4-二氧六环中, 氮气保护条件下, 加入芳基卤代物 (1.5 eq) 和碳酸铯 (3 eq), 催化量的 Pd(dppf)Cl₂。回流 4 小时后, 减压浓缩除去溶剂, 残渣经硅胶柱层析纯化, 得到目标产物。

路线三:

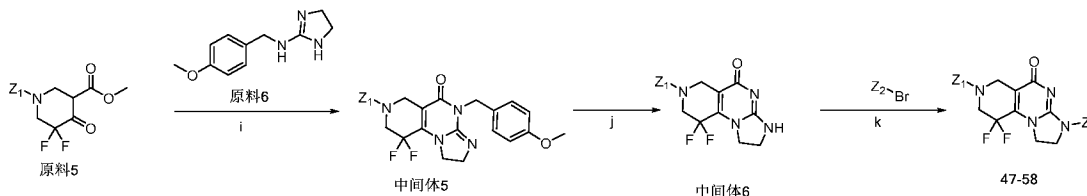


f. 中间体 **3** 是由原料 **4** 经氮原子官能团化制备得到的。将原料 **4**, 2-甲基苯甲醛溶于无水甲醇中, 滴加催化量的醋酸反应 1 小时后, 置于 0 摄氏度条件下, 加入硼氢化钠, 于室温下反应过夜, 得到无色透明的中间体 **3**。

g. 将中间体 **3** 溶于乙醇中, 室温下加入溴化氰。反应 1-24 小时后, 减压浓缩除去乙醇, 得到白色的固体即为中间体 **4**。所述中间体 **3** 和溴化氰比例为 1:1.2。

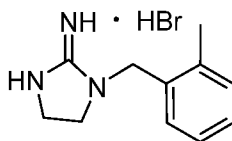
化合物 **46** 是中间体 **4** 和原料 **2** 在碱性条件下关环得到的。所述反应温度为甲醇回流温度, 所述的碱为甲醇钠, 所述的原料 **2** 和中间体 **4**、甲醇钠的摩尔比为 1:1:3, 反应时间为 3 小时。

路线四:



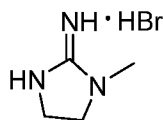
i. 中间体 **5** 是在原料 **5** 和原料 **6** 碱性条件下关环得到的。所述反应温度为甲醇回流温度，所述的碱为甲醇钠，所述的原料 **5** 和原料 **6**、甲醇钠的摩尔比为 1:1:3，反应时间为 3 小时。j. 中间体 **5** 经路易斯酸无水三氯化铝在室温条件下脱除对甲氧基苄基得到中间体 **6**。所述的中间体 **5** 与无水三氯化铝摩尔比为 1:3，干燥二氯甲烷做溶剂，反应时间为 12-24 小时。反应液用 1M 氢氧化钠水溶液调至强碱性，分离有机相。水相用氯仿：甲醇（体积比 10:1）萃取 3 遍，合并有机相，干燥后减压浓缩得到中间体 **6**。k. 化合物 **47-58** 是由不同取代基的卤化物与中间体 **6** 反应得到的，所用的碱为碳酸铯、碳酸钾，三乙胺中的任意一种，所用的溶剂为 DMF、DMSO、乙腈中的一种。所述的反应温度为 20-60 摄氏度，所述的中间体 **6**、卤化物、碱的摩尔比为 1:1.2:3；所述反应时间为 12-24 小时。

实施例 1：1-（2-甲基苄基）咪唑啉-2-亚胺氢溴酸盐（中间体 **1a**）的制备



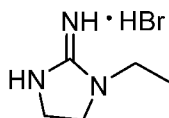
将 800 mg 油状 N-（2-甲基苄基）乙烷-1,2-二胺溶于 30 mL 无水乙醇中，剧烈搅拌条件下分批次加入溴化氰（725 mg，6.84 mmol），5 小时后 TLC 监测原料反应完全。减压浓缩后得到白色固体。将得到的白色固体混悬于乙酸乙酯打浆，过滤，得到白色固体（1.1g，4.1 mmol），产率 92%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.24 (s, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.30 – 7.10 (m, 4H), 4.60 (s, 2H), 3.64 – 3.51 (m, 2H), 3.50 – 3.40 (m, 2H), 2.27 (s, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 159.03, 136.69, 133.42, 130.96, 128.27, 127.57, 126.66, 47.53, 46.45, 41.04, 19.04. HRMS (ESI): calcd. for [M + H]⁺ 190.1344, found 190.1345.

实施例 2：1-甲基咪唑啉-2-亚胺氢溴酸盐（中间体 **1b**）的制备



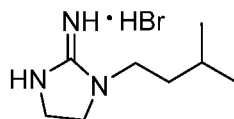
该中间体的合成操作步骤同实施例 1，得到白色固体，产率 90%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.94 (s, 2H), 7.74 (s, 1H), 3.58 (ddd, *J* = 9.5, 7.2, 1.7 Hz, 2H), 3.52 – 3.44 (m, 2H), 2.89 (s, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 159.40, 49.93, 41.09, 32.06.

实施例 3：1-乙基咪唑啉-2-亚胺氢溴酸盐（中间体 **1c**）的制备



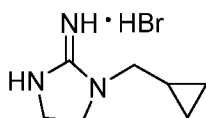
该中间体的合成操作步骤同实施例 1，得到白色固体，产率 78%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.95 (s, 2H), 7.73 (s, 1H), 3.64 – 3.57 (m, 2H), 3.53 – 3.44 (m, 2H), 3.34 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.06 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 158.59, 46.90, 41.01, 39.26, 12.24.

实施例 4：1-异戊基咪唑啉-2-亚胺氢溴酸盐（中间体 **1d**）的制备



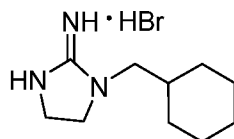
该中间体的合成操作步骤同实施例 1, 得到白色固体, 产率 70%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.96 (s, 2H), 7.74 (s, 1H), 3.63 – 3.54 (m, 2H), 3.52 – 3.45 (m, 2H), 3.32 – 3.24 (m, 2H), 1.59 – 1.49 (m, 1H), 1.42 – 1.34 (m, 2H), 0.94 – 0.84 (m, 7H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 158.80, 47.26, 42.83, 40.97, 35.34, 25.65, 22.78.

实施例 5: 1-环丙甲基咪唑啉-2-亚胺氢溴酸盐 (中间体 1e) 的制备



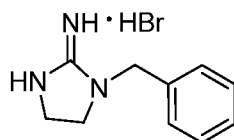
该中间体的合成操作步骤同实施例 1, 得到白色固体, 产率 86%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.94 (s, 2H), 7.77 (s, 1H), 3.71 (dd, *J* = 10.1, 7.3 Hz, 2H), 3.53 (dd, *J* = 10.2, 7.3 Hz, 2H), 3.21 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.03 – 0.92 (m, 1H), 0.56 – 0.47 (m, 2H), 0.30 – 0.22 (m, 2H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 158.65, 48.67, 47.58, 41.08, 9.00, 3.51.

实施例 6: 1-环己基咪唑啉-2-亚胺氢溴酸盐 (中间体 1f) 的制备



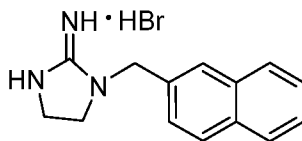
该中间体的合成操作步骤同实施例 1, 得到白色固体, 产率 34%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.93 (s, 2H), 7.73 (s, 1H), 3.61 (dd, *J* = 9.4, 6.3 Hz, 2H), 3.53 (dd, *J* = 9.5, 6.3 Hz, 2H), 3.16 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.74 – 1.56 (m, 6H), 1.28 – 1.04 (m, 3H), 1.00 – 0.87 (m, 2H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 159.09, 50.06, 47.97, 41.00, 35.52, 29.96, 26.39, 25.61.

实施例 7: 1-苄基咪唑啉-2-亚胺氢溴酸盐 (中间体 1g) 的制备



该中间体的合成操作步骤同实施例 1, 得到白色固体, 产率 80%。Yield 80%, white solid. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.27 (s, 1H), 7.98 (s, 2H), 7.56 – 7.44 (m, 2H), 7.43 – 7.33 (m, 3H), 4.11 – 4.02 (m, 2H), 3.72 – 3.63 (m, 2H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 157.57, 136.94, 130.39, 128.14, 125.38, 51.33, 41.11.

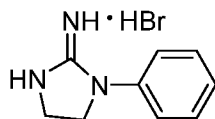
实施例 8: 1-(萘-2-甲基)咪唑啉-2-亚胺氢溴酸盐 (中间体 1h) 的制备



该中间体的合成操作步骤同实施例 1, 得到白色固体, 产率 90%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.31 (s, 2H), 8.03 – 7.90 (m, 4H), 7.90 – 7.85 (m, 1H), 7.60 – 7.50 (m, 2H), 7.45 (dd, *J* = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.62 – 3.51 (m, 4H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 159.00, 133.34, 133.13, 132.96, 129.05, 128.20, 128.11, 127.00, 126.91, 126.75, 126.18,

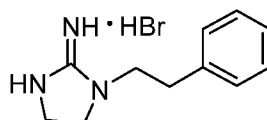
48.25, 47.47, 41.07.

实施例 9: 1-苯基咪唑啉-2-亚胺氢溴酸盐 (中间体 **1i**) 的制备



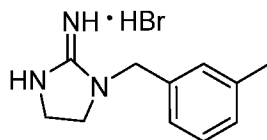
该中间体的合成操作步骤同实施例 1, 得到白色固体, 产率 91%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.22 (s, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.46 – 7.25 (m, 5H), 4.59 (s, 2H), 3.59 – 3.42 (m, 4H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 158.94, 135.51, 129.29, 128.38, 128.27, 47.98, 47.34, 41.02.

实施例 10: 1-苯乙基咪唑啉-2-亚胺氢溴酸盐 (中间体 **1j**) 的制备



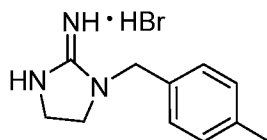
该中间体的合成操作步骤同实施例 1, 得到白色固体, 产率 88%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.98 (s, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.41 – 7.17 (m, 5H), 3.67 – 3.53 (m, 4H), 3.52 – 3.42 (m, 2H), 2.84 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 158.67, 138.54, 129.39, 128.85, 126.97, 47.55, 45.57, 41.01, 32.80.

实施例 11: 1-(3-甲基苄基)咪唑啉-2-亚胺氢溴酸盐 (中间体 **1k**) 的制备



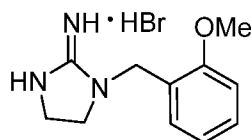
该中间体的合成操作步骤同实施例 1, 得到白色固体, 产率 91%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.22 (s, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.32 – 7.25 (m, 1H), 7.18 – 7.03 (m, 3H), 4.55 (s, 2H), 3.56 – 3.41 (m, 4H), 2.30 (s, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 158.91, 138.50, 135.42, 129.19, 129.02, 128.84, 125.35, 47.98, 47.32, 41.01, 21.48.

实施例 12: 1-(4-甲基苄基)咪唑啉-2-亚胺氢溴酸盐 (中间体 **1l**) 的制备



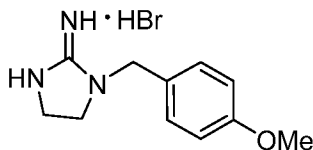
该中间体的合成操作步骤同实施例 1, 得到白色固体, 产率 80%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.21 (s, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.19 (s, 4H), 4.53 (s, 2H), 3.54 – 3.40 (m, 4H), 2.28 (s, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 158.85, 137.66, 132.41, 129.82, 128.38, 47.72, 47.18, 40.99, 21.18.

实施例 13: 1-(2-甲氧基苄基)咪唑啉-2-亚胺氢溴酸盐 (中间体 **1m**) 的制备



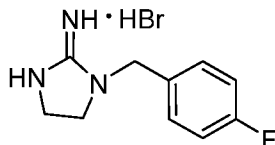
该中间体的合成操作步骤同实施例 1, 得到白色固体, 产率 75%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.10 (s, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.37 – 7.26 (m, 1H), 7.25 – 7.17 (m, 1H), 7.10 – 7.00 (m, 1H), 6.99 – 6.92 (m, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.55 – 3.39 (m, 4H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 159.00, 157.62, 129.99, 129.23, 122.93, 120.97, 111.58, 55.98, 47.47, 43.67, 40.96.

实施例 14: 1-(4-甲氧基苄基)咪唑啉-2-亚胺氢溴酸盐 (中间体 **1n**) 的制备



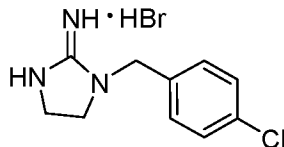
该中间体的合成操作步骤同实施例 1, 得到白色固体, 产率 74%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.27 (s, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.32 – 7.24 (m, 2H), 7.01 – 6.93 (m, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.57 – 3.42 (m, 4H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 159.45, 158.75, 129.97, 127.26, 114.64, 55.66, 47.42, 47.05, 40.97.

实施例 15: 1-(4-氟苄基)咪唑啉-2-亚胺氢溴酸盐 (中间体 **1o**) 的制备



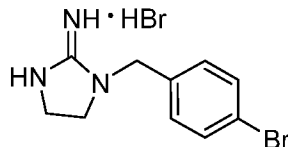
该中间体的合成操作步骤同实施例 1, 得到白色固体, 产率 78%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.26 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.44 – 7.36 (m, 2H), 7.30 – 7.21 (m, 2H), 4.61 (s, 2H), 3.58 – 3.46 (m, 4H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 162.25 (d, *J* = 243.7 Hz), 158.84, 131.74 (d, *J* = 3.0 Hz), 130.56 (d, *J* = 8.2 Hz), 116.09 (d, *J* = 21.3 Hz), 47.26, 41.01.

实施例 16: 1-(4-氯苄基)咪唑啉-2-亚胺氢溴酸盐 (中间体 **1p**) 的制备



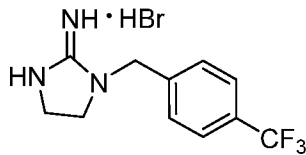
该中间体的合成操作步骤同实施例 1, 得到白色固体, 产率 80%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.21 (s, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.51 – 7.42 (m, 2H), 7.40 – 7.30 (m, 2H), 4.58 (s, 2H), 3.59 – 3.41 (m, 4H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 158.90, 134.62, 133.00, 130.28, 129.24, 47.34, 41.07.

实施例 17: 1-(4-溴苄基)咪唑啉-2-亚胺氢溴酸盐 (中间体 **1q**) 的制备



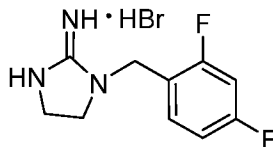
该中间体的合成操作步骤同实施例 1, 得到白色固体, 产率 91%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.26 (s, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.64 – 7.57 (m, 2H), 7.36 – 7.25 (m, 2H), 4.61 (s, 2H), 3.60 – 3.45 (m, 4H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 158.90, 135.02, 132.15, 130.61, 121.55, 47.42, 47.34, 41.08.

实施例 18: 1-(4-三氟甲基苄基)咪唑啉-2-亚胺氢溴酸盐 (中间体 **1r**) 的制备



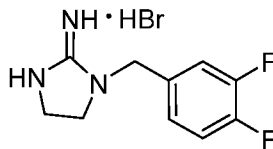
该中间体的合成操作步骤同实施例 1, 得到白色固体, 产率 90%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.24 (s, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.71 (s, 2H), 3.62 – 3.50 (m, 4H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 159.05, 140.55, 128.93, 128.89 (q, *J* = 31.6 Hz), 126.14 (q, *J* = 3.9 Hz), 124.66 (q, *J* = 273.7 Hz), 47.61, 47.60, 41.09.

实施例 19: 1-(2,4-二氟苄基)咪唑啉-2-亚胺氢溴酸盐 (中间体 **1s**) 的制备



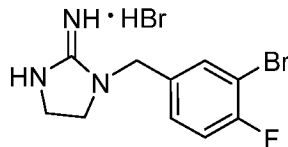
该中间体的合成操作步骤同实施例 1, 得到白色固体, 产率 87%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.25 (s, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.52 (td, *J* = 8.6, 6.5 Hz, 1H), 7.34 (td, *J* = 9.9, 2.6 Hz, 1H), 7.16 (td, *J* = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.52 (tt, *J* = 9.0, 4.3 Hz, 4H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 163.06 (dd, *J* = 162.6, 12.2 Hz), 160.60 (dd, *J* = 164.3, 12.5 Hz), 158.80, 131.98 (dd, *J* = 9.9, 5.6 Hz), 118.79 (dd, *J* = 15.3, 3.6 Hz), 112.32 (dd, *J* = 21.3, 3.6 Hz), 104.78 (t, *J* = 25.7 Hz).

实施例 20: 1-(3,4-二氟苄基)咪唑啉-2-亚胺氢溴酸盐 (中间体 **1t**) 的制备



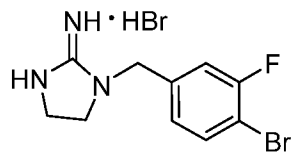
该中间体的合成操作步骤同实施例 1, 得到白色固体, 产率 88%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.23 (s, 1H), 7.55 – 7.36 (m, 1H), 7.28 – 7.14 (m, 1H), 4.60 (s, 1H), 3.64 – 3.34 (m, 2H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 158.88, 149.91 (dd, *J* = 246.1, 12.8 Hz), 149.51 (dd, *J* = 245.8, 12.4 Hz), 133.40 (*J* = 6.7, 4.0 Hz), 125.31 (dd, *J* = 6.7, 3.6 Hz), 118.34 (d, *J* = 17.0 Hz), 117.58 (d, *J* = 17.5 Hz), 47.46, 47.07, 41.05.

实施例 21: 1-(3-溴-4-氟苄基)咪唑啉-2-亚胺氢溴酸盐 (中间体 **1u**) 的制备



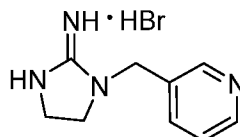
该中间体的合成操作步骤同实施例 1, 得到白色固体, 产率 88%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.22 (s, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.84 – 7.56 (m, 1H), 7.53 – 7.25 (m, 2H), 4.59 (s, 2H), 3.67 – 3.38 (m, 4H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 158.85, 158.35 (d, *J* = 245.0 Hz), 133.89 (d, *J* = 3.7 Hz), 133.42, 129.90 (d, *J* = 7.8 Hz), 117.54 (d, *J* = 22.5 Hz), 108.73 (d, *J* = 21.2 Hz), 47.45, 46.84, 41.04.

实施例 22: 1-(4-溴-3-氟苄基)咪唑啉-2-亚胺氢溴酸盐 (中间体 **1v**) 的制备



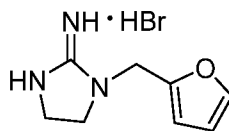
该中间体的合成操作步骤同实施例 1, 得到白色固体, 产率 94%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.28 (s, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.80 – 7.72 (m, 1H), 7.42 (dd, *J* = 9.7, 2.0 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.60 – 3.51 (m, 4H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 158.94, 158.77 (d, *J* = 245.6 Hz), 138.20 (d, *J* = 6.5 Hz), 134.32, 125.98 (d, *J* = 3.4 Hz), 116.65 (d, *J* = 22.7 Hz), 107.77 (d, *J* = 20.6 Hz), 47.55, 47.17, 41.10.

实施例 23: 1-(吡啶-3-甲基)咪唑啉-2-亚胺氢溴酸盐 (中间体 **1x**) 的制备



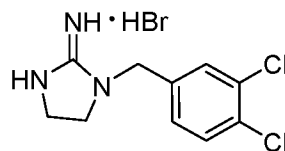
该中间体的合成操作步骤同实施例 1, 得到白色固体, 产率 60%。¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 8.61 – 8.51 (m, 2H), 7.97 – 7.79 (m, 1H), 7.52 (dd, *J* = 7.9, 4.9 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.79 – 3.56 (m, 4H). ¹³C NMR (101 MHz, Methanol-*d*₄) δ 159.16, 148.65, 148.28, 136.56, 131.32, 124.33, 47.40, 45.61, 40.71.

实施例 24: 1-(呋喃-2-甲基)咪唑啉-2-亚胺氢溴酸盐 (中间体 **1y**) 的制备



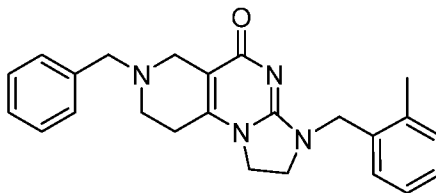
该中间体的合成操作步骤同实施例 1, 得到白色固体, 产率 71%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.24 (s, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.75 – 7.60 (m, 1H), 6.56 – 6.44 (m, 2H), 4.64 (s, 2H), 3.61 – 3.47 (m, 4H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 158.84, 148.90, 144.05, 111.09, 109.98, 47.58, 41.14, 41.01.

实施例 25: 1-(3,4-二氯苄基)咪唑啉-2-亚胺氢溴酸盐 (中间体 **1z**) 的制备



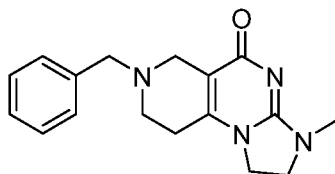
该中间体的合成操作步骤同实施例 1, 得到白色固体, 产率 85%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.27 (s, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.71 – 3.49 (m, 4H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 158.92, 136.89, 131.81, 131.44, 131.02, 130.41, 128.71, 47.55, 46.99, 41.09.

实施例 26: 7-苄基-3-(2-甲基苄基)-2,3,6,7,8,9-六氢咪唑并[1,2-a]吡啶并[3,4-e]嘧啶-5(1H)-酮 (化合物 **1**) 的制备



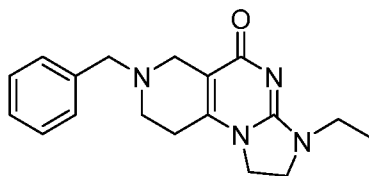
将中间体 **1a1**- (2-甲基苄基) 咪唑啉-2-亚胺氢溴酸盐 (1 g, 3.72 mmol) 和原料 **2** (0.92 g, 3.72 mmol) 溶于无水甲醇 (50 mL) 中, 加入甲醇钠 (500 mg, 9.3 mmol) 后加热回流 3 小时, TLC 监测反应完全, 减压浓缩除去溶剂, 残渣混悬于水中, 用二氯甲烷萃取 3 次, 合并有机相, 依次用水洗涤三次, 饱和食盐水洗涤一次, 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液减压浓缩后经硅胶柱层析纯化, 洗脱体系甲醇: 二氯甲烷 (1:19), 合并洗脱组分, 减压浓缩后得到白色固体 (503 mg, 1.3 mmol), 产率 35%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.48 – 7.10 (m, 9H), 4.47 (s, 2H), 4.01 (dd, *J* = 9.7, 7.4 Hz, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.45 (dd, *J* = 9.7, 7.4 Hz, 2H), 3.02 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 2.66 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.56 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 170.31, 156.69, 144.10, 138.86, 136.73, 134.77, 130.77, 129.21, 128.71, 128.45, 127.95, 127.49, 126.40, 109.17, 62.00, 49.92, 48.90, 45.94, 44.81, 42.45, 25.06, 19.17, 19.14. HRMS (ESI): calcd. for [M + Na]⁺ 409.2004, found 409.2001.

实施例 27: 7-苄基-3-甲基-2,3,6,7,8,9-六氢咪唑并[1,2-*a*]吡啶并[3,4-*e*]嘧啶-5 (1H) - 酮 (化合物 **2**) 的制备



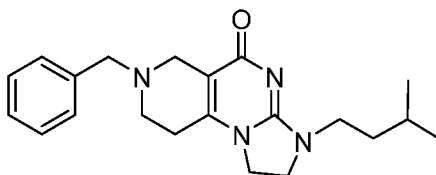
除关键中间体替换以外, 该目标产物的合成操作步骤同实施例 26, 得到白色固体, 产率 37%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.38 – 7.22 (m, 5H), 3.97 (dd, *J* = 9.6, 7.4 Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.56 (dd, *J* = 9.4, 7.6 Hz, 2H), 2.99 (d, *J* = 3.8 Hz, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.69 – 2.60 (m, 2H), 2.57 – 2.52 (m, 2H). ¹³C NMR (101 MHz, Methanol-*d*₄) δ 172.36, 157.07, 145.39, 137.20, 129.23, 128.08, 127.18, 108.14, 61.84, 49.23, 47.91, 46.83, 42.27, 30.16, 24.57. HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₁₇H₂₁N₄O [M + H]⁺ 297.1715, found 297.1703.

实施例 28: 7-苄基-3-乙基-2,3,6,7,8,9-六氢咪唑并[1,2-*a*]吡啶并[3,4-*e*]嘧啶-5 (1H) - 酮 (化合物 **3**) 的制备



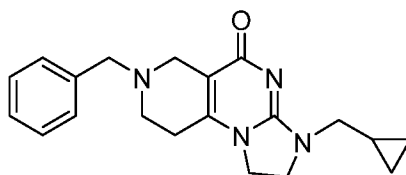
除关键中间体替换以外, 该目标产物的合成操作步骤同实施例 26, 得到白色固体, 产率 35%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.38 – 7.21 (m, 5H), 3.97 (dd, *J* = 9.7, 7.4 Hz, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.57 (dd, *J* = 9.7, 7.4 Hz, 2H), 3.29 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.99 (d, *J* = 3.7 Hz, 2H), 2.67 – 2.60 (m, 2H), 2.55 – 2.50 (m, 2H), 1.07 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 170.13, 156.60, 143.72, 138.86, 129.22, 128.70, 127.49, 109.00, 62.01, 49.94, 48.92, 44.18, 42.33, 38.71, 24.99, 12.20. HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₁₈H₂₃N₄O [M + H]⁺ 311.1872, found 311.1856.

实施例 29: 7-苄基-3-异戊基-2,3,6,7,8,9-六氢咪唑并[1,2-*a*]吡啶并[3,4-*e*]嘧啶-5 (1H) - 酮 (化合物 **4**) 的制备



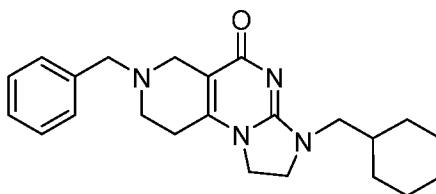
除关键中间体替换以外，该目标产物的合成操作步骤同实施例 26，得到白色固体，产率 61%。 ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.36 – 7.27 (m, 4H), 7.26 – 7.22 (m, 1H), 3.92 (dd, J = 9.7, 7.3 Hz, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.62 (dd, J = 9.8, 7.2 Hz, 2H), 3.48 – 3.39 (m, 4H), 2.68 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.49 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 1.68 – 1.55 (m, 1H), 1.50 – 1.39 (m, 2H), 0.93 (s, 3H), 0.91 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 170.13, 156.82, 143.69, 138.88, 129.20, 129.00, 128.70, 127.48, 108.99, 62.02, 49.96, 48.92, 44.67, 42.33, 35.57, 25.67, 25.01, 22.83. HRMS (ESI $^+$): m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 353.2341, found 353.2330.

实施例 30：7-苄基-3-环丙基甲基-2,3,6,7,8,9-六氢咪唑并[1,2-a]吡啶并[3,4-e]嘧啶-5(1H)-酮（化合物 5）的制备



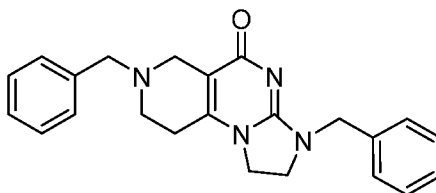
除关键中间体替换以外，该目标产物的合成操作步骤同实施例 26，得到白色固体，产率 32%。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.37 – 7.21 (m, 5H), 3.99 (dd, J = 9.7, 7.3 Hz, 2H), 3.67 (dd, J = 9.8, 7.3 Hz, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.12 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.99 (s, 2H), 2.67 – 2.59 (m, 2H), 2.56 – 2.50 (m, 2H), 1.01 – 0.87 (m, 1H), 0.51 – 0.42 (m, 2H), 0.25 – 0.17 (m, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 170.10, 156.76, 143.73, 138.86, 129.22, 128.71, 127.49, 109.07, 62.01, 49.94, 48.91, 48.51, 44.95, 42.45, 25.00, 9.05, 3.58. HRMS (ESI $^+$): m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 337.2028, found 337.2015.

实施例 31：7-苄基-3-环己基甲基-2,3,6,7,8,9-六氢咪唑并[1,2-a]吡啶并[3,4-e]嘧啶-5(1H)-酮（化合物 6）的制备



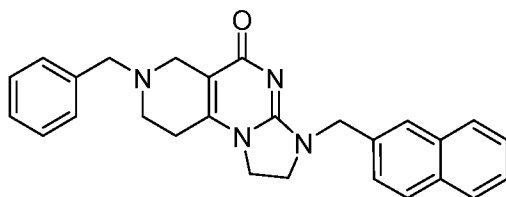
除关键中间体替换以外，该目标产物的合成操作步骤同实施例 26，得到白色固体，产率 37%。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.41 – 7.19 (m, 5H), 3.99 (dd, J = 9.8, 7.4 Hz, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.58 (dd, J = 9.8, 7.3 Hz, 2H), 3.09 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.98 (s, 2H), 2.72 – 2.58 (m, 2H), 2.57 – 2.51 (m, 2H), 1.74 – 1.54 (m, 6H), 1.27 – 1.07 (m, 3H), 0.99 – 0.83 (m, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 170.14, 157.14, 143.65, 138.89, 129.19, 128.70, 127.48, 108.95, 62.03, 50.15, 49.98, 45.54, 42.37, 35.71, 30.61, 26.50, 25.70, 25.03. HRMS (ESI $^+$): m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 379.2498, found 379.2498.

实施例 32：7-苄基-3-苄基-2,3,6,7,8,9-六氢咪唑并[1,2-a]吡啶并[3,4-e]嘧啶-5(1H)-酮（化合物 7）的制备



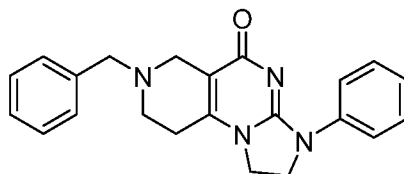
除关键中间体替换以外，该目标产物的合成操作步骤同实施例 26，得到白色固体，产率 40%。¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.80 – 7.68 (m, 2H), 7.46 – 7.28 (m, 7H), 7.17 – 7.08 (m, 1H), 4.18 (s, 4H), 3.72 (s, 2H), 3.29 – 3.26 (m, 2H), 2.79 – 2.73 (m, 2H), 2.70 – 2.62 (m, 2H). ¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 171.10, 156.86, 142.47, 142.43, 137.84, 129.11, 128.34, 127.26, 110.29, 110.25, 62.32, 50.16, 48.04, 46.99, 42.20, 31.48, 25.43. HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₂₂H₂₃N₄O [M + H]⁺ 359.1872, found 359.1859.

实施例 33: 7-苄基-3-(2-萘甲基)-2,3,6,7,8,9-六氢咪唑并[1,2-*a*]吡啶并[3,4-*e*]嘧啶-5(1H)-酮 (化合物 8) 的制备



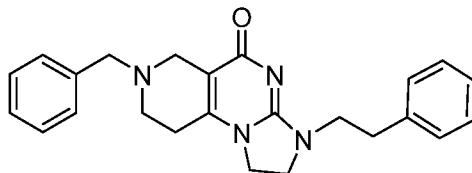
除关键中间体替换以外，该目标产物的合成操作步骤同实施例 26，得到白色固体，产率 41%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.90 (dd, *J* = 8.7, 4.6 Hz, 3H), 7.83 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.55 – 7.42 (m, 3H), 7.37 – 7.23 (m, 5H), 4.65 (s, 2H), 4.01 (dd, *J* = 9.7, 7.5 Hz, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.52 (dd, *J* = 9.7, 7.3 Hz, 2H), 3.04 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 2.72 – 2.61 (m, 2H), 2.60 – 2.51 (m, 2H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 170.13, 156.90, 143.87, 138.88, 134.71, 133.38, 132.87, 129.22, 128.78, 128.72, 128.10, 128.07, 127.50, 126.82, 126.80, 126.49, 126.45, 109.41, 62.03, 49.99, 48.92, 47.75, 44.63, 42.43, 25.05. HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₂₇H₂₇N₄O [M + H]⁺ 423.2185, found 423.2186.

实施例 34: 7-苄基-3-苯基-2,3,6,7,8,9-六氢咪唑并[1,2-*a*]吡啶并[3,4-*e*]嘧啶-5(1H)-酮 (化合物 9) 的制备



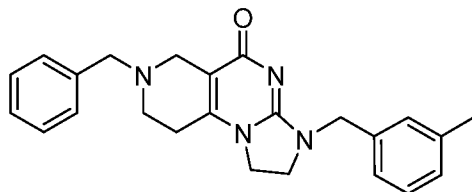
除关键中间体替换以外，该目标产物的合成操作步骤同实施例 26，得到白色固体，产率 41%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.43 – 7.20 (m, 10H), 4.48 (s, 2H), 4.00 (dd, *J* = 9.7, 7.4 Hz, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.48 (dd, *J* = 9.7, 7.4 Hz, 2H), 3.02 (s, 2H), 2.69 – 2.60 (m, 2H), 2.58 – 2.52 (m, 2H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 170.11, 156.85, 143.86, 138.88, 137.02, 129.22, 129.06, 128.71, 128.33, 127.93, 127.50, 109.34, 62.01, 49.97, 48.92, 47.50, 44.54, 42.38, 25.02. HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₂₃H₂₅N₄O [M + H]⁺ 373.2028, found 373.2014.

实施例 35: 7-苄基-3-(苯基乙基)-2,3,6,7,8,9-六氢咪唑并[1,2-*a*]吡啶并[3,4-*e*]嘧啶-5(1H)-酮 (化合物 10) 的制备



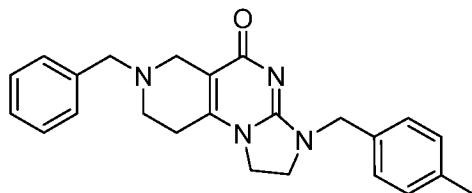
除关键中间体替换以外，该目标产物的合成操作步骤同实施例 26，得到白色固体，产率 35%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.40 – 7.15 (m, 10H), 3.94 (dd, *J* = 9.7, 7.4 Hz, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.54 (dd, *J* = 9.7, 7.4 Hz, 2H), 3.49 (dd, *J* = 8.4, 6.6 Hz, 2H), 2.99 (s, 2H), 2.88 – 2.76 (m, 2H), 2.66 – 2.57 (m, 2H), 2.54 – 2.49 (m, 2H).¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 170.12, 156.74, 143.75, 139.44, 138.85, 129.22, 129.10, 128.90, 128.71, 127.50, 126.74, 109.13, 62.01, 49.94, 48.89, 45.55, 45.07, 42.37, 33.04, 24.99. HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₂₄H₂₇N₄O [M + H]⁺ 387.2185, found 387.2183.

实施例 36: 7-苄基-3-(3-甲基苄基)-2,3,6,7,8,9-六氢咪唑并[1,2-a]吡啶并[3,4-e]嘧啶-5(1H)-酮(化合物 11)的制备



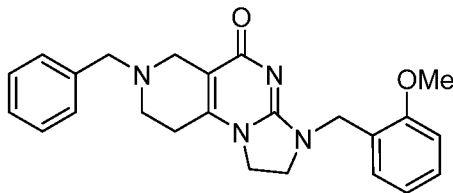
除关键中间体替换以外，该目标产物的合成操作步骤同实施例 26，得到白色固体，产率 36%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.37 – 7.20 (m, 6H), 7.15 – 7.03 (m, 3H), 4.44 (s, 2H), 3.99 (dd, *J* = 9.7, 7.4 Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.47 (dd, *J* = 9.8, 7.3 Hz, 2H), 3.03 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 2.69 – 2.59 (m, 2H), 2.58 – 2.51 (m, 2H), 2.29 (s, 3H).¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 170.11, 156.81, 143.84, 138.88, 138.23, 136.95, 129.22, 128.97, 128.90, 128.71, 128.59, 127.49, 125.42, 109.32, 62.02, 49.98, 48.91, 47.50, 44.53, 42.36, 25.03, 21.50, 21.46. HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₂₄H₂₇N₄O [M + H]⁺ 387.2185, found 387.2170.

实施例 37: 7-苄基-3-(4-甲基苄基)-2,3,6,7,8,9-六氢咪唑并[1,2-a]吡啶并[3,4-e]嘧啶-5(1H)-酮(化合物 11)的制备



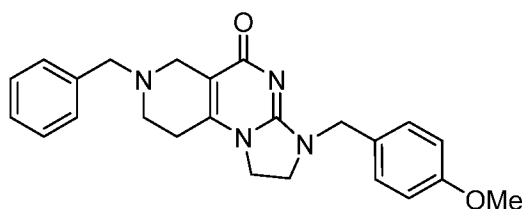
除关键中间体替换以外，该目标产物的合成操作步骤同实施例 26，得到白色固体，产率 36%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.39 – 7.22 (m, 5H), 7.22 – 7.09 (m, 4H), 4.43 (s, 2H), 3.99 (dd, *J* = 9.7, 7.4 Hz, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.45 (dd, *J* = 9.7, 7.4 Hz, 2H), 3.02 (s, 2H), 2.74 – 2.59 (m, 2H), 2.58 – 2.49 (m, 4H), 2.28 (s, 3H).¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 170.11, 156.82, 143.86, 138.88, 137.12, 133.90, 129.62, 129.22, 128.72, 128.40, 127.49, 109.30, 62.00, 49.95, 48.92, 47.21, 44.39, 42.35, 26.41, 22.12. HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₂₄H₂₇N₄O [M + H]⁺ 387.2185, found 387.2171.

实施例 38: 7-苄基-3-(2-甲氧基苄基)-2,3,6,7,8,9-六氢咪唑并[1,2-a]吡啶并[3,4-e]嘧啶-5(1H)-酮(化合物 13)的制备



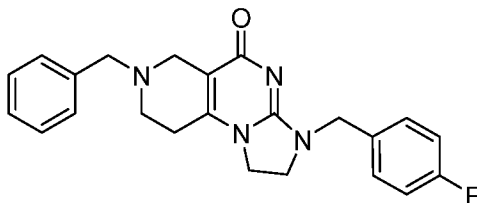
除关键中间体替换以外，该目标产物的合成操作步骤同实施例 26，得到白色固体，产率 61%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.36 – 7.16 (m, 7H), 7.06 – 6.97 (m, 1H), 6.94 – 6.87 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.99 (dd, *J* = 9.8, 7.4 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 3.52 (dd, *J* = 9.8, 7.4 Hz, 2H), 3.00 (s, 2H), 2.68 – 2.59 (m, 2H), 2.58 – 2.51 (m, 2H).¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 170.14, 157.56, 156.91, 143.82, 138.87, 129.22, 128.89, 128.70, 127.49, 124.60, 120.83, 111.30, 109.19, 62.02, 55.88, 49.97, 48.91, 45.14, 42.69, 42.40, 25.02. HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₂₄H₂₇N₄O₂ [M + H]⁺ 403.2134, found 403.2144.

实施例 39: 7-苄基-3-(4-甲氧基苄基)-2,3,6,7,8,9-六氢咪唑并[1,2-*a*]吡啶并[3,4-*e*]嘧啶-5(1H)-酮(化合物 14)的制备



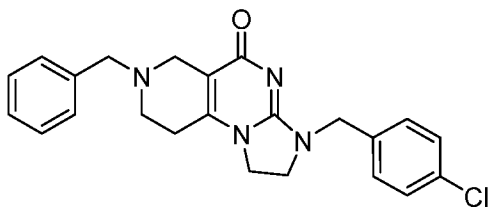
除关键中间体替换以外，该目标产物的合成操作步骤同实施例 26，得到白色固体，产率 30%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.39 – 7.20 (m, 7H), 6.95 – 6.88 (m, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.97 (dd, *J* = 9.7, 7.4 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 3.44 (dd, *J* = 9.7, 7.3 Hz, 2H), 3.02 (s, 2H), 2.69 – 2.60 (m, 2H), 2.57 – 2.51 (m, 2H).¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 170.09, 159.19, 156.78, 143.82, 138.88, 129.87, 129.22, 128.78, 128.71, 127.49, 114.44, 109.30, 62.01, 55.57, 55.53, 49.97, 48.91, 46.91, 44.29, 42.33, 25.00. HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₂₄H₂₇N₄O₂ [M + H]⁺ 403.2134, found 403.2184.

实施例 40: 7-苄基-3-(4-氟苄基)-2,3,6,7,8,9-六氢咪唑并[1,2-*a*]吡啶并[3,4-*e*]嘧啶-5(1H)-酮(化合物 15)的制备



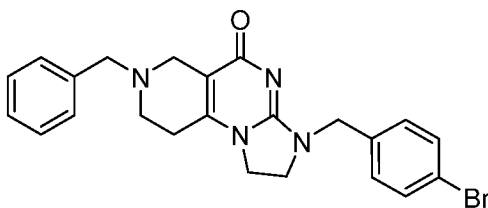
除关键中间体替换以外，该目标产物的合成操作步骤同实施例 26，得到白色固体，产率 34%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.44 – 7.23 (m, 7H), 7.22 – 7.14 (m, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.00 (dd, *J* = 9.7, 7.4 Hz, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.48 (dd, *J* = 9.7, 7.4 Hz, 2H), 3.03 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 2.72 – 2.61 (m, 2H), 2.57 – 2.51 (m, 2H).¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 170.07, 163.25, 160.84, 156.79, 143.86, 138.87, 133.27, 133.24, 130.48, 130.40, 129.21, 128.71, 127.49, 115.92, 115.71, 109.39, 62.01, 49.96, 48.90, 46.76, 44.48, 42.39, 25.02. HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₂₃H₂₄FN₄O [M + H]⁺ 391.1934, found 391.1936.

实施例 41: 7-苄基-3-(4-氯苄基)-2,3,6,7,8,9-六氢咪唑并[1,2-a]吡啶并[3,4-e]嘧啶-5(1H)-酮(化合物 16)的制备



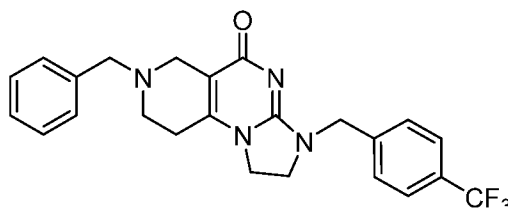
除关键中间体替换以外, 该目标产物的合成操作步骤同实施例 26, 得到白色固体, 产率 40%。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.36 – 7.19 (m, 9H), 4.59 – 4.53 (m, 2H), 3.93 – 3.83 (m, 2H), 3.70 – 3.65 (m, 2H), 3.52 – 3.42 (m, 2H), 3.42 – 3.36 (m, 2H), 2.72 – 2.64 (m, 2H), 2.52 – 2.44 (m, 2H). ¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 171.06, 156.49, 142.56, 142.50, 137.85, 134.33, 133.82, 129.93, 129.09, 128.92, 128.37, 127.29, 111.13, 111.03, 62.29, 50.20, 48.04, 47.40, 43.93, 42.29, 25.53. HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₂₃H₂₄ClN₄O [M + H]⁺ 407.1639, found 407.1630.

实施例 42: 7-苄基-3-(4-溴苄基)-2,3,6,7,8,9-六氢咪唑并[1,2-a]吡啶并[3,4-e]嘧啶-5(1H)-酮(化合物 17)的制备



除关键中间体替换以外, 该目标产物的合成操作步骤同实施例 26, 得到白色固体, 产率 32%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.58 – 7.51 (m, 1H), 7.36 – 7.23 (m, 3H), 4.45 (s, 1H), 4.02 – 3.97 (m, 1H), 3.62 (s, 1H), 3.48 (dd, *J* = 9.8, 7.3 Hz, 1H), 3.01 (s, 1H), 2.68 – 2.59 (m, 1H), 2.58 – 2.51 (m, 1H). ¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 171.00, 156.47, 142.44, 137.81, 134.83, 131.87, 130.25, 129.08, 128.35, 127.28, 121.92, 111.10, 62.27, 50.18, 48.02, 47.44, 43.91, 42.27, 25.52. HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₂₃H₂₄BrN₄O [M + H]⁺ 451.1133, found 451.1125.

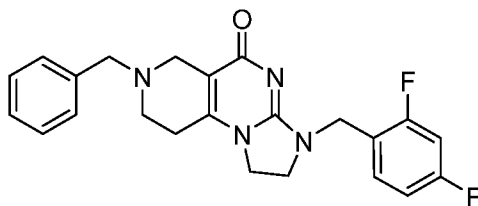
实施例 43: 7-苄基-3-(4-三氟甲基苄基)-2,3,6,7,8,9-六氢咪唑并[1,2-a]吡啶并[3,4-e]嘧啶-5(1H)-酮(化合物 18)的制备



除关键中间体替换以外, 该目标产物的合成操作步骤同实施例 26, 得到白色固体, 产率 32%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.73 (d, 2H), 7.54 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.43 – 7.15 (m, 5H), 4.58 (s, 2H), 4.03 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.53 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H), 3.02 (s, 2H), 2.76 – 2.62 (m, 2H), 2.60 – 2.53 (m, 2H). ¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 169.98, 155.53, 141.52, 138.97, 136.77, 129.15 (q, *J* = 32.4 Hz), 128.08, 127.72, 127.36,

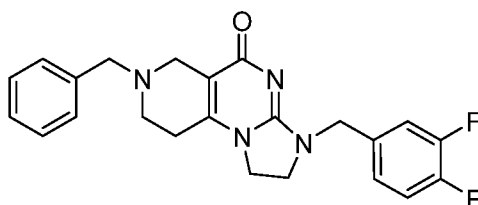
126.31, 123.00 (q, $J = 272.2$ Hz), 123.00 (d, $J = 272.2$ Hz), 61.28, 49.16, 47.05, 46.66, 43.09, 41.29, 24.51. HRMS (ESI⁺): m/z calcd for C₂₄H₂₄N₄O [M + H]⁺ 441.1902, found 441.1901.

实施例 44: 7-苄基-3-(2,4-二氟苄基)-2,3,6,7,8,9-六氢咪唑并[1,2-a]吡啶并[3,4-e]嘧啶-5(1H)-酮(化合物 19)的制备



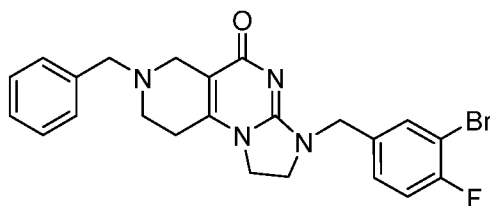
除关键中间体替换以外, 该目标产物的合成操作步骤同实施例 26, 得到白色固体, 产率 38%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.49 – 7.40 (m, 1H), 7.37 – 7.23 (m, 6H), 7.13 – 7.04 (m, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.01 (dd, $J = 9.7, 7.4$ Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.52 (dd, $J = 9.7, 7.3$ Hz, 2H), 3.01 (d, $J = 1.9$ Hz, 2H), 2.69 – 2.60 (m, 2H), 2.58 – 2.52 (m, 2H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 169.99, 162.30 (dd, $J = 245.9, 12.3$ Hz), 160.95 (dd, $J = 247.9, 12.5$ Hz), 156.70, 143.87, 138.86, 132.08 (dd, $J = 9.8, 5.8$ Hz), 129.21, 128.71, 127.49, 120.21 (dd, $J = 15.4, 3.7$ Hz), 112.11 (d, $J = 20.9$ Hz), 109.46, 104.45 (t, $J = 25.4$ Hz), 61.99, 49.93, 48.89, 44.82, 42.44, 41.21, 25.01. HRMS (ESI⁺): m/z calcd for C₂₃H₂₃F₂N₄O [M + H]⁺ 409.1840, found 409.1823.

实施例 45: 7-苄基-3-(3,4-二氟苄基)-2,3,6,7,8,9-六氢咪唑并[1,2-a]吡啶并[3,4-e]嘧啶-5(1H)-酮(化合物 20)的制备



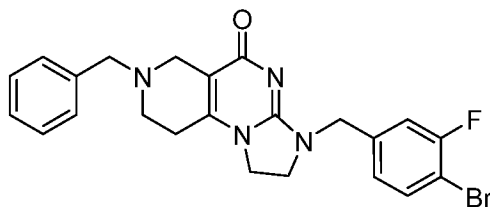
除关键中间体替换以外, 该目标产物的合成操作步骤同实施例 26, 得到白色固体, 产率 31%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.46 – 7.13 (m, 8H), 4.47 (s, 2H), 4.02 (dd, $J = 9.7, 7.4$ Hz, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.52 (dd, $J = 9.8, 7.3$ Hz, 2H), 3.04 (s, 2H), 2.73 – 2.61 (m, 2H), 2.60 – 2.52 (m, 2H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 170.04, 156.77, 149.87 (dd, $J = 245.8, 12.6$ Hz), 149.25 (dd, $J = 244.6, 12.6$ Hz), 143.89, 138.75, 135.05 (t, $J = 4.4$ Hz), 129.24, 128.72, 127.54, 125.07, 118.06 (d, $J = 17.0$ Hz), 117.28 (d, $J = 17.1$ Hz), 109.34, 61.95, 49.90, 48.88, 46.54, 44.68, 42.48, 24.99. HRMS (ESI⁺): m/z calcd for C₂₃H₂₃F₂N₄O [M + H]⁺ 409.1840, found 409.1823.

实施例 46: 7-苄基-3-(3-溴-4-氟苄基)-2,3,6,7,8,9-六氢咪唑并[1,2-a]吡啶并[3,4-e]嘧啶-5(1H)-酮(化合物 21)的制备



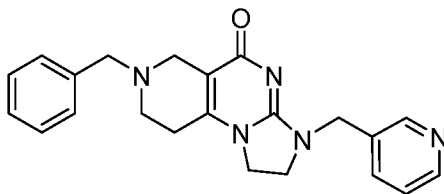
除关键中间体替换以外，该目标产物的合成操作步骤同实施例 26，得到白色固体，产率 35%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.71 – 7.61 (m, 1H), 7.41 – 7.21 (m, 7H), 4.47 (s, 2H), 4.01 (dd, *J* = 9.7, 7.4 Hz, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.51 (dd, *J* = 9.7, 7.3 Hz, 2H), 3.02 (d, *J* = 1.9 Hz, 2H), 2.72 – 2.61 (m, 2H), 2.59 – 2.52 (m, 2H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 170.02, 158.09 (d, *J* = 244.3 Hz), 156.76, 143.90, 138.87, 135.54 (d, *J* = 3.6 Hz), 133.17, 129.73 (d, *J* = 7.6 Hz), 129.21, 128.71, 127.49, 117.30 (d, *J* = 22.1 Hz), 109.44, 108.49 (d, *J* = 21.2 Hz), 62.01, 49.95, 48.90, 46.35, 44.68, 42.46, 25.04. HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₂₃H₂₃BrFN₄O [M + H]⁺ 469.1039, found 469.1040.

实施例 47: 7-苄基-3-(4-溴-3-氟苄基)-2,3,6,7,8,9-六氢咪唑并[1,2-*a*]吡啶并[3,4-*e*]嘧啶-5(1H)-酮(化合物 **22**)的制备



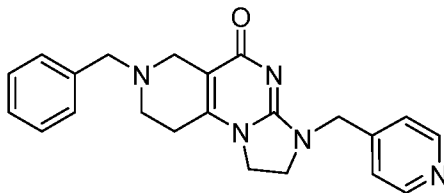
除关键中间体替换以外，该目标产物的合成操作步骤同实施例 26，得到白色固体，产率 33%。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.48 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.38 – 7.29 (m, 4H), 7.26 (dd, *J* = 5.7, 2.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 9.1, 2.0 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J* = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.92 (dd, *J* = 9.7, 7.4 Hz, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.51 (dd, *J* = 9.7, 7.3 Hz, 2H), 3.38 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 2.69 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.50 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H). ¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 170.95, 159.14 (d, *J* = 248.8 Hz), 156.46, 142.50, 137.80, 137.74, 133.84, 129.11, 128.38, 127.32, 125.29, 116.39 (d, *J* = 23.2 Hz), 111.29, 108.43 (d, *J* = 21.2 Hz), 62.28, 50.16, 48.03, 47.24, 44.09, 42.33, 25.54. HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₂₃H₂₃BrFN₄O [M + H]⁺ 469.1039, found 469.1037.

实施例 48: 7-苄基-3-(3-吡啶甲基)-2,3,6,7,8,9-六氢咪唑并[1,2-*a*]吡啶并[3,4-*e*]嘧啶-5(1H)-酮(化合物 **23**)的制备



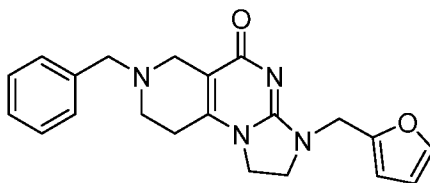
除关键中间体替换以外，该目标产物的合成操作步骤同实施例 26，得到白色固体，产率 31%。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.57 – 8.50 (m, 2H), 7.75 – 7.68 (m, 1H), 7.36 – 7.20 (m, 6H), 4.63 (s, 2H), 3.92 (dd, *J* = 9.7, 7.3 Hz, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.52 (dd, *J* = 9.7, 7.3 Hz, 2H), 3.42 – 3.37 (m, 2H), 2.73 – 2.66 (m, 2H), 2.54 – 2.46 (m, 2H). ¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 170.98, 156.52, 149.58, 149.53, 142.52, 137.78, 136.46, 131.49, 129.10, 128.38, 127.31, 123.85, 111.27, 62.26, 50.14, 48.02, 45.62, 44.06, 42.32, 25.52. HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₂₂H₂₄N₅O [M + H]⁺ 374.1981, found 374.1980.

实施例 49: 7-苄基-3-(4-吡啶甲基)-2,3,6,7,8,9-六氢咪唑并[1,2-*a*]吡啶并[3,4-*e*]嘧啶-5(1H)-酮(化合物 **24**)的制备



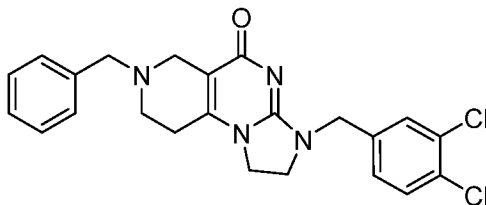
除关键中间体替换以外，该目标产物的合成操作步骤同实施例 26，得到白色固体，产率 34%。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.51 – 8.45 (m, 2H), 7.29 – 7.22 (m, 4H), 7.21 – 7.17 (m, 1H), 7.17 – 7.11 (m, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.87 (dd, $J = 9.7, 7.3$ Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.46 (dd, $J = 9.7, 7.3$ Hz, 2H), 3.36 – 3.30 (m, 2H), 2.63 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.49 – 2.41 (m, 2H).¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 169.86, 155.59, 149.25, 143.88, 141.43, 136.75, 128.09, 127.37, 126.32, 121.98, 110.43, 61.27, 49.14, 47.02, 46.20, 43.33, 41.34, 24.55. HRMS (ESI⁺): m/z calcd for C₂₂H₂₄N₃O [M + H]⁺ 374.1981, found 374.1985.

实施例 50: 7-苄基-3-(2-呋喃甲基)-2,3,6,7,8,9-六氢咪唑并[1,2-*a*]吡啶并[3,4-*e*]嘧啶-5(1H)-酮(化合物 **25**)的制备



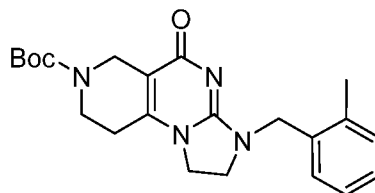
除关键中间体替换以外，该目标产物的合成操作步骤同实施例 26，得到白色固体，产率 30%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.61 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.37 – 7.19 (m, 5H), 6.45 – 6.27 (m, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.98 (dd, $J = 9.6, 7.3$ Hz, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.54 – 3.42 (m, 2H), 3.01 (s, 2H), 2.67 – 2.58 (m, 2H), 2.57 – 2.50 (m, 2H).¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 169.98, 156.59, 150.31, 143.86, 143.47, 138.85, 129.23, 128.71, 127.50, 111.02, 109.52, 109.20, 61.98, 49.91, 48.87, 44.76, 42.36, 40.77, 24.97. HRMS (ESI⁺): m/z calcd for C₂₁H₂₃N₄O₂ [M + H]⁺ 363.1821, found 363.1807.

实施例 51: 7-苄基-3-(3,4-二氯苄基)-2,3,6,7,8,9-六氢咪唑并[1,2-*a*]吡啶并[3,4-*e*]嘧啶-5(1H)-酮(化合物 **26**)的制备



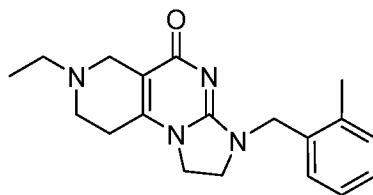
除关键中间体替换以外，该目标产物的合成操作步骤同实施例 26，得到白色固体，产率 38%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.61 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.36 – 7.22 (m, 6H), 4.47 (s, 2H), 4.01 (dd, $J = 9.7, 7.4$ Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.51 (dd, $J = 9.7, 7.3$ Hz, 2H), 3.01 (s, 2H), 2.68 – 2.60 (m, 2H), 2.59 – 2.51 (m, 2H).¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 170.06, 156.78, 143.95, 138.84, 138.57, 131.64, 131.22, 130.49, 130.22, 129.22, 128.72, 128.63, 127.51, 109.45, 62.00, 49.93, 48.89, 46.48, 44.77, 42.49, 25.04. HRMS (ESI⁺): m/z calcd for C₂₃H₂₃Cl₂N₄O [M + H]⁺ 441.1249, found 441.1243.

实施例 52: 7-叔丁氧羰基-3-(2-甲基苄基)-2,3,6,7,8,9-六氢咪唑并[1,2-*a*]吡啶并[3,4-*e*]嘧啶-5(1H)-酮(化合物 **27**)的制备



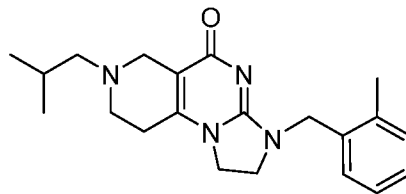
除关键中间体替换以外，该目标产物的合成操作步骤同实施例 26，得到白色固体，产率 41%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.32 – 7.07 (m, 4H), 4.48 (s, 2H), 4.13 – 3.85 (m, 4H), 3.60 – 3.49 (m, 2H), 3.49 – 3.38 (m, 2H), 2.59 – 2.50 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.41 (s, 9H).¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 169.82, 156.81, 154.34, 143.99, 136.75, 134.73, 130.79, 128.46, 127.98, 126.41, 109.70, 79.63, 45.91, 44.79, 42.51, 28.54, 24.15, 19.14. HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₂₂H₂₉N₄O₃[M + H]⁺ 397.2240, found 397.2241.

实施例 53: 7-乙基-3-(2-甲基苄基)-2,3,6,7,8,9-六氢咪唑并[1,2-*a*]吡啶基[3,4-*e*]嘧啶-5(1H)-酮 (28) 的制备



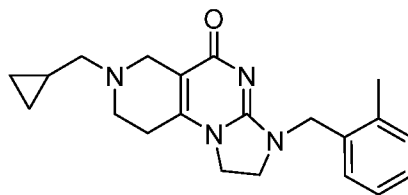
向化合物 27 的二氯甲烷溶液中加入三氟乙酸，反应 1-3 小时，减压浓缩除去三氟乙酸和二氯甲烷，得到脱除保护基的产物中间体 2。所述的二氯甲烷和三氟乙酸体积比为 2:1。中间体 2 溶于乙腈中，依次加入无水碳酸钾(3 eq)，溴乙烷(1.5 eq)。化合物加热到 40 摄氏度过夜。过滤后，滤液经减压浓缩和硅胶柱层析(甲醇:二氯甲烷= 0:100 to 10:100)，得到目的产物。Yield 55%, white solid.¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.25 – 7.14 (m, 4H), 4.47 (s, 2H), 4.01 (dd, *J* = 9.7, 7.5 Hz, 2H), 3.45 (d, *J* = 17.1 Hz, 2H), 3.04 (s, 2H), 2.63 – 2.56 (m, 2H), 2.55 – 2.51 (m, 2H), 2.49 – 2.43 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.05 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 170.16, 156.73, 143.88, 136.73, 134.84, 130.77, 128.46, 127.94, 126.40, 109.29, 51.65, 49.68, 48.77, 45.97, 44.82, 42.38, 25.03, 19.14, 12.81. HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₁₉H₂₅N₄O [M + H]⁺ 325.2028, found 325.2025.

实施例 54: 7-异丁基-3-(2-甲基苄基)-2,3,6,7,8,9-六氢咪唑并[1,2-*a*]吡啶基[3,4-*e*]嘧啶-5(1H)-酮 (29) 的制备



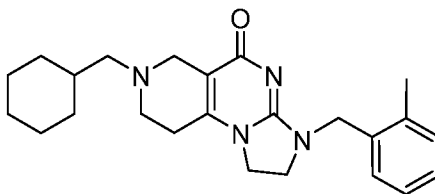
除关键中间体替换以外，该目标产物的合成操作步骤同实施例 53，得到白色固体，产率 33%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.30 – 7.10 (m, 4H), 4.47 (s, 2H), 4.01 (dd, *J* = 9.7, 7.4 Hz, 2H), 3.44 (dd, *J* = 9.7, 7.5 Hz, 2H), 3.01 (s, 2H), 2.60 – 2.51 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.18 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.81 (dp, *J* = 13.0, 6.5 Hz, 1H), 0.86 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H).¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 174.95, 161.47, 148.69, 141.49, 139.59, 135.52, 133.20, 132.69, 131.15, 114.11, 70.99, 55.33, 54.21, 50.72, 49.58, 47.12, 30.52, 29.82, 25.91, 23.89. HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₂₁H₂₉N₄O [M + H]⁺ 353.2341, found 353.2339.

实施例 55: 7-环丙甲基-3-(2-甲基苄基)-2,3,6,7,8,9-六氢咪唑并[1,2-a]吡啶基[3,4-e]嘧啶-5(1H)-酮(30)的制备



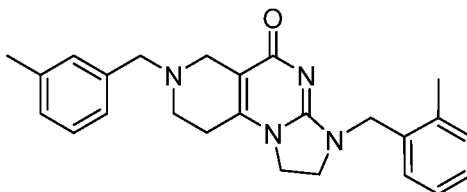
除关键中间体替换以外, 该目标产物的合成操作步骤同实施例 53, 得到白色固体, 产率 51%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.30 – 7.13 (m, 4H), 4.48 (s, 2H), 4.02 (dd, *J* = 9.7, 7.4 Hz, 2H), 3.46 (dd, *J* = 9.7, 7.4 Hz, 2H), 3.15 (s, 2H), 2.72 – 2.61 (m, 2H), 2.60 – 2.52 (m, 2H), 2.35 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 0.97 – 0.78 (m, 1H), 0.57 – 0.43 (m, 2H), 0.18 – 0.05 (m, 2H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 170.15, 156.71, 143.84, 136.73, 134.84, 130.77, 128.44, 127.94, 126.40, 109.36, 62.64, 49.96, 48.95, 45.97, 44.81, 42.38, 24.94, 19.15, 19.12, 9.04, 4.23. HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₂₁H₂₇N₄O [M + H]⁺ 351.2185, found 351.2182.

实施例 56: 7-环己基甲基-3-(2-甲基苄基)-2,3,6,7,8,9-六氢咪唑并[1,2-a]吡啶基[3,4-e]嘧啶-5(1H)-酮(31)的制备



除关键中间体替换以外, 该目标产物的合成操作步骤同实施例 53, 得到白色固体, 产率 49%。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.25 – 7.11 (m, 4H), 4.63 (s, 2H), 3.98 – 3.83 (m, 2H), 3.51 – 3.40 (m, 2H), 3.33 (t, *J* = 2.0 Hz, 2H), 2.69 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.55 (dq, *J* = 5.8, 3.8, 2.9 Hz, 2H), 2.37 – 2.27 (m, 5H), 1.30 – 1.15 (m, 3H), 0.97 – 0.81 (m, 2H). ¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 171.23, 156.44, 142.18, 137.20, 133.53, 130.72, 129.24, 128.14, 126.13, 111.18, 65.31, 50.17, 49.58, 46.57, 44.19, 42.27, 35.11, 31.83, 26.74, 26.05, 25.44, 19.24. HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₂₃H₃₃N₄O [M + H]⁺ 393.2654, found 393.2651.

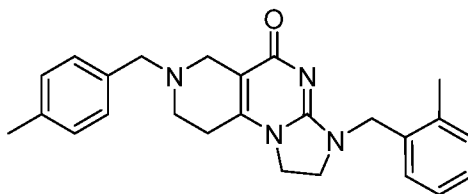
实施例 57: 3-(2-甲基苄基)-7-(3-甲基苄基)-2,3,6,7,8,9-六氢咪唑并[1,2-a]吡啶基[3,4-e]嘧啶-5(1H)-酮(32)的制备



除关键中间体替换以外, 该目标产物的合成操作步骤同实施例 53, 得到白色固体, 产率 61%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.17 (d, *J* = 26.2 Hz, 8H), 4.47 (s, 2H), 4.18 – 3.85 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.53 – 3.41 (m, 2H), 3.00 (s, 2H), 2.78 – 2.60 (m, 2H), 2.61 – 2.52 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.28 (s, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 171.20, 156.40, 142.45, 137.98, 137.68, 137.11, 133.50, 130.69, 129.85, 129.16, 128.24, 128.11, 128.06,

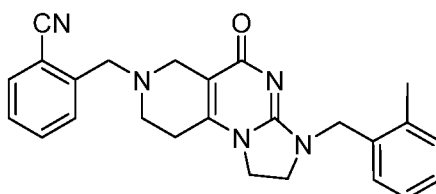
126.22, 126.13, 111.05, 62.29, 50.23, 48.01, 46.47, 44.16, 42.28, 25.50, 21.38, 19.21. HRMS (ESI⁺): m/z calcd for C₂₅H₂₉N₄O [M + H]⁺ 401.2341, found 401.2341.

实施例 58: 3-(2-甲基苄基)-7-(4-甲基苄基)-2,3,6,7,8,9-六氢咪唑并[1,2-a]吡啶基[3,4-e]嘧啶-5(1H)-酮(33)的制备



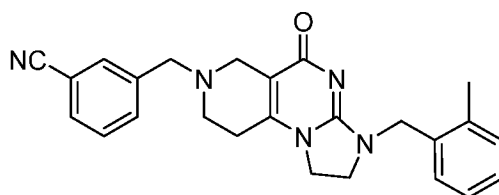
除关键中间体替换以外, 该目标产物的合成操作步骤同实施例 53, 得到白色固体, 产率 63%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.66 – 6.92 (m, 8H), 4.46 (s, 2H), 4.16 – 3.88 (m, 2H), 3.61 – 3.53 (m, 2H), 3.49 – 3.42 (m, 2H), 3.11 – 2.92 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.28 (s, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 171.11, 156.41, 142.31, 137.14, 136.88, 134.70, 133.54, 130.70, 129.20, 129.11, 129.05, 128.10, 126.12, 111.13, 61.99, 50.23, 47.89, 46.49, 44.15, 42.27, 25.54, 21.11, 19.23. HRMS (ESI⁺): m/z calcd for C₂₅H₂₉N₄O [M + H]⁺ 401.2341, found 401.2342.

实施例 59: 2-((3-(2-甲基苄基)-5-氧代-1,2,3,5,8,9-六氢咪唑并[1,2-a]吡啶基[3,4-e]嘧啶-7(6H)-基)甲基)苯甲腈(34)的制备



除关键中间体替换以外, 该目标产物的合成操作步骤同实施例 53, 得到白色固体, 产率 75%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.88 – 7.79 (m, 1H), 7.74 – 7.65 (m, 1H), 7.63 – 7.56 (m, 1H), 7.53 – 7.45 (m, 1H), 7.26 – 7.13 (m, 4H), 4.47 (s, 2H), 4.02 (dd, *J* = 9.7, 7.4 Hz, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.45 (dd, *J* = 9.7, 7.3 Hz, 2H), 3.08 (s, 2H), 2.80 – 2.66 (m, 2H), 2.62 – 2.53 (m, 2H), 2.28 (s, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 171.01, 156.46, 137.16, 133.48, 133.15, 132.79, 130.72, 130.20, 129.21, 128.14, 127.90, 126.14, 117.90, 113.01, 110.72, 60.19, 49.48, 49.05, 46.54, 44.21, 42.30, 25.38, 19.24. HRMS (ESI⁺): m/z calcd for C₂₅H₂₆N₅O₄ [M + H]⁺ 412.2137, found 412.2140.

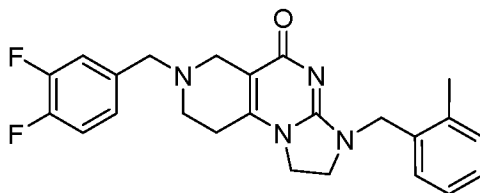
实施例 60: 3-((3-(2-甲基苄基)-5-氧代-1,2,3,5,8,9-六氢咪唑并[1,2-a]吡啶基[3,4-e]嘧啶-7(6H)-基)甲基)苯腈(35)的制备



除关键中间体替换以外, 该目标产物的合成操作步骤同实施例 53, 得到白色固体, 产率 85%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.81 – 7.72 (m, 2H), 7.68 (dt, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.56 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.27 – 7.14 (m, 4H), 4.47 (s, 2H), 4.02 (dd, *J* = 9.7, 7.4 Hz, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.46 (dd, *J* = 9.7, 7.4 Hz, 2H), 3.05 (s, 2H), 2.71 – 2.61 (m, 2H), 2.61 – 2.53 (m,

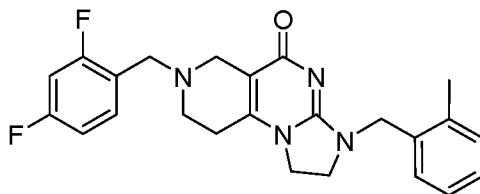
2H), 2.28 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 170.09, 156.73, 143.90, 140.82, 136.73, 134.80, 134.08, 132.52, 131.40, 130.77, 130.02, 128.45, 127.95, 126.40, 119.35, 111.75, 109.07, 60.76, 49.91, 48.79, 45.95, 44.82, 42.40, 25.00, 19.13. HRMS (ESI $^+$): m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 412.2137, found 412.2142.

实施例 61: 7-(3,4-二氟苄基)-3-(2-甲基苄基)-2,3,6,7,8,9-六氢咪唑并[1,2-a]吡啶基[3,4-e]嘧啶-5(1H)-酮 (36) 的制备



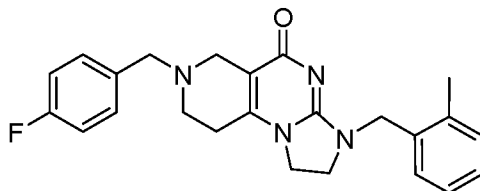
除关键中间体替换以外, 该目标产物的合成操作步骤同实施例 53, 得到白色固体, 产率 73%。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.44 – 7.32 (m, 2H), 7.20 (qd, J = 7.8, 7.3, 2.9 Hz, 5H), 4.48 (s, 2H), 4.03 (dd, J = 9.7, 7.4 Hz, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.46 (dd, J = 9.8, 7.3 Hz, 2H), 3.04 (s, 2H), 2.69 – 2.62 (m, 2H), 2.60 – 2.54 (m, 2H), 2.28 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform- d) δ 171.04, 156.47, 150.36 (dd, J = 247.8, 13.4 Hz), 149.60 (dd, J = 247.2, 12.5 Hz), 142.17, 137.14, 135.20, 133.47, 130.73, 129.21, 128.16, 126.15, 124.69 (dd, J = 6.33, 3.57 Hz), 117.28 (dd, J = 55.8, 17.2 Hz), 117.19 (d, J = 55.6 Hz), 110.93, 61.15, 50.07, 48.17, 46.53, 44.19, 42.31, 25.54, 19.23. HRMS (ESI $^+$): m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 423.1996, found 423.1999.

实施例 62: 7-(2,4-二氟苄基)-3-(2-甲基苄基)-2,3,6,7,8,9-六氢咪唑并[1,2-a]吡啶基[3,4-e]嘧啶-5(1H)-酮 (37) 的制备



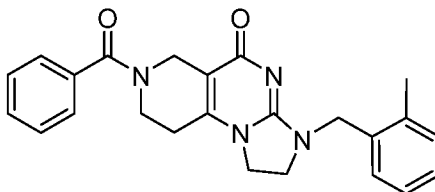
除关键中间体替换以外, 该目标产物的合成操作步骤同实施例 53, 得到白色固体, 产率 71%。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.54 – 7.42 (m, 1H), 7.31 – 7.13 (m, 5H), 7.12 – 7.04 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.02 (dd, J = 9.7, 7.4 Hz, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.45 (dd, J = 9.8, 7.4 Hz, 2H), 3.05 (s, 2H), 2.74 – 2.62 (m, 2H), 2.60 – 2.52 (m, 2H), 2.28 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform- d) δ 171.04, 162.26 (dd, J = 247.9 Hz, 12.0 Hz), 161.34 (dd, J = 237.2 Hz, 11.7 Hz), 156.42, 142.25, 137.11, 133.47, 132.30 (dd, J = 9.6, 5.9 Hz), 130.71, 129.18, 128.13, 126.14, 120.49 (dd, J = 14.6, 3.6 Hz), 111.19 (dd, J = 21.2, 3.7 Hz), 110.80, 103.73 (t, J = 25.7 Hz), 54.23, 49.79, 48.08, 46.48, 44.15, 42.28, 25.45, 19.22. HRMS (ESI $^+$): m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 423.1996, found 423.1998.

实施例 63: 7-(4-氟苄基)-3-(2-甲基苄基)-2,3,6,7,8,9-六氢咪唑并[1,2-a]吡啶基[3,4-e]嘧啶-5(1H)-酮 (38) 的制备



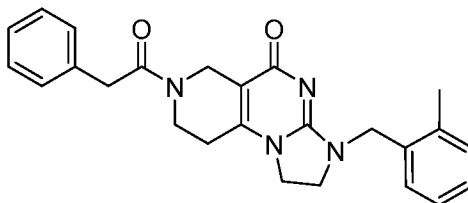
除关键中间体替换以外，该目标产物的合成操作步骤同实施例 53，得到白色固体，产率 78%。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.33 – 7.28 (m, 2H), 7.25 – 7.12 (m, 4H), 7.03 – 6.95 (m, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.96 – 3.85 (m, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.50 – 3.35 (m, 4H), 2.76 – 2.62 (m, 2H), 2.55 – 2.46 (m, 2H), 2.32 (s, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 171.11, 163.33, 160.89, 156.44, 142.30, 137.12, 133.64 (d, $J = 3.1$ Hz), 133.50, 130.72, 130.62, 130.55, 129.19, 128.14, 126.14, 115.17 (d, $J = 20.9$ Hz), 111.01, 61.48, 50.12, 48.03, 46.49, 44.18, 42.30, 25.54, 19.23. HRMS (ESI⁺): m/z calcd for C₂₄H₂₆FN₄O [M + H]⁺ 405.2091, found 405.2096.

实施例 64: 7-苯甲酰基-3-(2-甲基苄基)-2,3,6,7,8,9-六氢咪唑并[1,2-*a*]吡啶基[3,4-*e*]嘧啶-5(1H)-酮 (39) 的制备



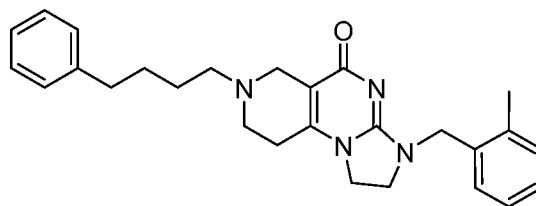
除关键中间体替换以外，该目标产物的合成操作步骤同实施例 53，得到白色固体，产率 75%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.58 – 7.36 (m, 5H), 7.21 (d, $J = 3.6$ Hz, 4H), 4.47 (s, 2H), 4.26 (s, 1H), 4.13 – 3.93 (m, 3H), 3.85 (s, 1H), 3.57 – 3.43 (m, 3H), 2.71 – 2.55 (m, 2H), 2.28 (s, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 171.19, 170.37, 156.51, 142.78, 137.09, 134.99, 133.16, 130.78, 130.46, 129.18, 128.67, 128.27, 127.48, 126.20, 109.81, 46.49, 45.38, 44.21, 42.41, 38.45, 24.10, 19.24. HRMS (ESI⁺): m/z calcd for C₂₄H₂₅N₄O₂ [M + H]⁺ 401.1978, found 401.1976.

实施例 65: 3-(2-甲基苄基)-7-(2-苯乙酰基)-2,3,6,7,8,9-六氢咪唑并[1,2-*a*]吡啶基[3,4-*e*]嘧啶-5(1H)-酮 (40) 的制备



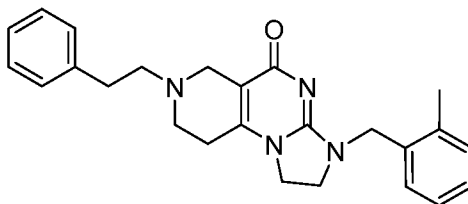
除关键中间体替换以外，该目标产物的合成操作步骤同实施例 53，得到白色固体，产率 64%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.32 – 7.17 (m, 9H), 4.48 (s, 2H), 4.23 – 4.09 (m, 2H), 4.08 – 3.93 (m, 2H), 3.84 – 3.75 (m, 2H), 3.73 – 3.65 (m, 2H), 3.49 – 3.40 (m, 2H), 2.56 – 2.50 (m, 2H), 2.28 (s, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 170.64, 170.46, 156.53, 142.86, 137.10, 134.63, 133.16, 130.79, 129.20, 129.11, 128.63, 128.28, 126.81, 126.20, 109.29, 46.49, 44.16, 43.13, 42.35, 40.60, 37.56, 24.20, 19.25. HRMS (ESI⁺): m/z calcd for C₂₅H₂₇N₄O₂ [M + H]⁺ 415.2134, found 415.2130.

实施例 66: 3-(2-甲基苄基)-7-(4-苯基丁基)-2,3,6,7,8,9-六氢咪唑并[1,2-a]吡啶基[3,4-e]嘧啶-5(1H)-酮(41)的制备



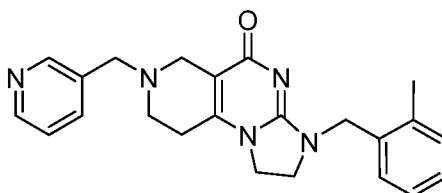
除关键中间体替换以外, 该目标产物的合成操作步骤同实施例 53, 得到白色固体, 产率 65%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.31 – 7.13 (m, 9H), 4.47 (s, 2H), 4.01 (dd, *J* = 9.7, 7.4 Hz, 2H), 3.45 (dd, *J* = 9.7, 7.4 Hz, 2H), 3.03 (s, 2H), 2.65 – 2.55 (m, 4H), 2.54 – 2.51 (m, 2H), 2.45 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.65 – 1.54 (m, 2H), 1.54 – 1.44 (m, 2H).¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 170.20, 156.71, 143.91, 142.72, 136.73, 134.83, 130.77, 128.74, 128.71, 128.46, 127.94, 126.40, 126.10, 109.28, 57.55, 50.15, 49.12, 45.96, 44.81, 42.37, 35.47, 29.26, 26.71, 25.03, 19.14. HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₂₇H₃₃N₄O [*M* + H]⁺ 429.2654, found 429.2656.

实施例 67: 3-(2-甲基苄基)-7-苄基-2,3,6,7,8,9-六氢咪唑并[1,2-a]吡啶基[3,4-e]嘧啶-5(1H)-酮(42)的制备



除关键中间体替换以外, 该目标产物的合成操作步骤同实施例 53, 得到白色固体, 产率 60%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.34 – 7.13 (m, 9H), 4.47 (s, 2H), 4.00 (dd, *J* = 9.7, 7.5 Hz, 2H), 3.50 – 3.40 (m, 2H), 3.14 (s, 2H), 2.78 (dd, *J* = 9.0, 6.0 Hz, 2H), 2.73 – 2.63 (m, 4H), 2.54 – 2.50 (m, 2H), 2.28 (s, 3H).¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 170.18, 156.72, 143.89, 140.84, 136.73, 134.83, 130.77, 129.14, 128.70, 128.46, 127.94, 126.40, 126.30, 109.29, 59.50, 50.06, 48.96, 45.97, 44.83, 42.38, 33.45, 25.02, 19.14. HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₂₅H₂₉N₄O [*M* + H]⁺, found 401.2341.

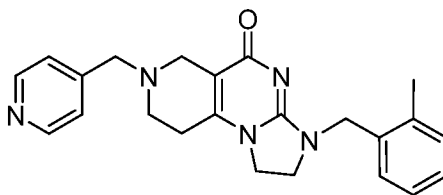
实施例 68: 3-(2-甲基苄基)-7-(吡啶-3-甲基)-2,3,6,7,8,9-六氢咪唑并[1,2-a]吡啶基[3,4-e]嘧啶-5(1H)-酮(43)的制备



除关键中间体替换以外, 该目标产物的合成操作步骤同实施例 53, 得到白色固体, 产率 78%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.56 – 8.45 (m, 2H), 7.73 (dt, *J* = 7.8, 2.0 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 7.26 – 7.15 (m, *J* = 5.0, 4.4 Hz, 4H), 4.47 (s, 2H), 4.02 (dd, *J* = 9.7, 7.4 Hz, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.45 (dd, *J* = 9.8, 7.5 Hz, 2H), 3.04 (d, *J* = 2.1 Hz, 2H), 2.71 – 2.63 (m, 2H), 2.60 – 2.52 (m, 2H), 2.28 (s, 3H).¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ

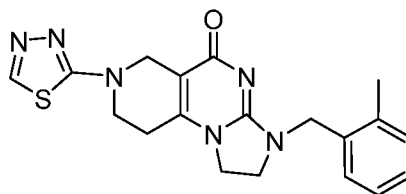
170.12, 156.72, 150.47, 148.89, 143.92, 136.97, 136.73, 134.79, 134.26, 130.77, 128.44, 127.95, 126.39, 123.96, 109.06, 59.06, 49.87, 48.80, 45.94, 44.81, 42.41, 24.97, 19.13. HRMS (ESI⁺): m/z calcd for C₂₃H₂₆N₅O [M + H]⁺ 388.2137, found 388.2135.

实施例 69: 3-(2-甲基苄基)-7-(吡啶-4-甲基)-2,3,6,7,8,9-六氢咪唑并[1,2-a]吡啶基[3,4-e]嘧啶-5(1H)-酮(44)的制备



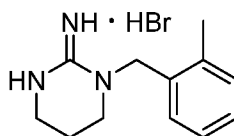
除关键中间体替换以外, 该目标产物的合成操作步骤同实施例 53, 得到白色固体, 产率 80%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.58 – 8.45 (m, 2H), 7.40 – 7.31 (m, 2H), 7.27 – 7.15 (m, 4H), 4.47 (s, 2H), 4.03 (dd, *J* = 9.8, 7.4 Hz, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.46 (dd, *J* = 9.7, 7.4 Hz, 2H), 3.06 (s, 2H), 2.71 – 2.63 (m, 2H), 2.61 – 2.53 (m, 2H), 2.28 (s, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 170.07, 156.74, 150.09, 148.09, 143.85, 136.73, 134.80, 130.78, 128.46, 127.95, 126.40, 124.15, 109.06, 60.56, 50.06, 48.95, 45.95, 44.83, 42.41, 24.97, 19.13. HRMS (ESI⁺): m/z calcd for C₂₃H₂₆N₅O [M + H]⁺ 388.2137, found 388.2141.

实施例 70: 3-(2-甲基苄基)-7-(1,3,4-噻二唑-2-基)-2,3,6,7,8,9-六氢咪唑并[1,2-a]吡啶基[3,4-e]嘧啶-5(1H)-酮(45)的制备



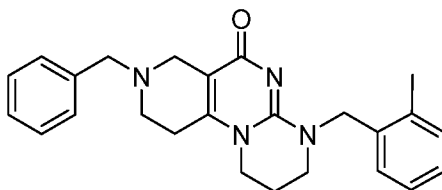
取中间体 2 溶于干燥的 1,4-二氧六环中, 氮气保护条件下, 加入芳基卤代物(1.5 eq)和碳酸铯(3 eq), 催化量的 Pd(dppf)Cl₂。回流 4 小时后, 减压浓缩除去溶剂, 残渣经硅胶柱层析纯化, 得到白色固体, 产率 52%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.84 (s, 1H), 7.26 – 7.13 (m, 4H), 4.49 (s, 2H), 4.13 – 4.00 (m, 4H), 3.85 – 3.76 (m, 2H), 3.48 (dd, *J* = 9.7, 7.5 Hz, 2H), 2.77 – 2.66 (m, 2H), 2.28 (s, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 172.01, 169.69, 156.86, 144.48, 143.86, 136.74, 134.66, 130.79, 128.46, 128.00, 126.42, 107.15, 47.77, 45.91, 45.48, 44.81, 42.56, 23.34, 19.15. HRMS (ESI⁺): m/z calcd for C₁₉H₂₁N₆OS [M + H]⁺ 381.1498, found 381.1493.

实施例 71: 1-(2-甲基苄基)四氢嘧啶-2(1H)-亚胺氢溴酸盐(中间体 4)的制备



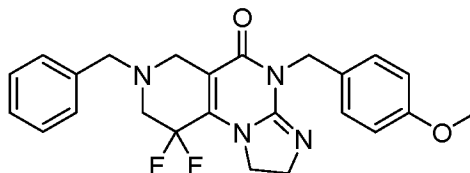
该中间体的合成操作步骤同实施例 1, 得到白色固体, 产率 80%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.88 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.07 – 7.00 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.32 – 3.23 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 1.96 – 1.89 (m, 2H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 154.16, 136.43, 133.48, 130.91, 127.81, 126.64, 125.50, 50.89, 46.04, 38.29, 20.73, 19.04.

实施例 72: 3-苄基-7-(2-甲基苄基)-1,2,3,4,7,8,9,10-八氢-5H-吡啶[3,4-e]嘧啶[1,2-a]嘧啶-5-酮 (化合物 **46**) 的制备



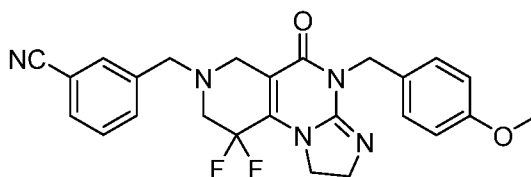
除关键中间体替换以外, 该目标产物的合成操作步骤同实施例 26, 得到白色固体, 产率 65%。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.42 – 7.27 (m, 4H), 7.25 – 7.08 (m, 5H), 4.88 (s, 2H), 3.99 (dd, $J = 6.9, 5.0$ Hz, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.23 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.66 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.54 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.04 – 1.93 (m, 2H). ¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 161.33, 158.72, 150.67, 138.30, 136.51, 134.80, 130.54, 129.14, 128.26, 127.74, 127.39, 127.05, 126.06, 106.79, 62.64, 50.24, 50.00, 49.55, 44.74, 39.38, 32.10, 20.40, 19.24. HRMS (ESI⁺): m/z calcd for C₂₅H₂₉N₄O [M + H]⁺ 401.2341, found 401.2355.

实施例 73: 7-苄基-9,9-二氟-4-(4-甲氧基苄基)-2,4,6,7,8,9-六氢咪唑并[1,2-a]吡啶并[3,4-e]嘧啶-5(1H)-酮 (中间体 **5a**) 的制备



将原料 **5a**: 1-苄基-5,5-二氟-4-恶哌啶-3-羧酸甲酯盐酸盐 (2 g, 6.27 mmol) 和原料 **6**: N-(4-甲氧基苄基)-4,5-二氢-1H-咪唑-2-胺 (1.29 g, 6.27 mmol) 溶于无水甲醇 (100 mL) 中, 加入甲醇钠 (846 mg, 15.6 mmol) 后加热回流 6 小时, TLC 监测反应完全, 减压浓缩除去溶剂, 残渣混悬于水中, 用二氯甲烷萃取 3 次, 合并有机相, 依次用水洗涤三次, 饱和食盐水洗涤一次, 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液经减压浓缩后混悬于乙酸乙酯打浆, 过滤得到白色固体 (2.06 g, 4.7 mmol), 产率 70%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.45 – 7.18 (m, 7H), 6.84 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.87 (s, 2H), 4.03 (t, $J = 9.0$ Hz, 2H), 3.83 – 3.75 (m, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.20 (d, $J = 4.6$ Hz, 2H), 3.09 (t, $J = 12.3$ Hz, 2H). HRMS (ESI): calcd. for [M + H]⁺ 439.1946, found 439.1939.

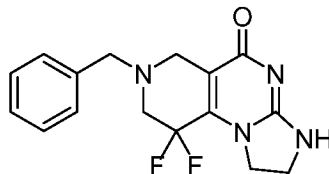
实施例 74: 3-((9,9-二氟-4-(4-甲氧基苄基)-5-氧代-1,2,4,5,8,9-六氢咪唑并[1,2-a]吡啶并[3,4-e]嘧啶-7(6H)-基) 甲基) 苯甲腈 (中间体 **5b**) 的制备



将原料 **5b**: 1-(3-氰基苯)-5,5-二氟-4-氧哌啶-3-羧酸甲酯盐酸盐 (3.44 g, 10 mmol) 和原料 **6**: N-(4-甲氧基苄基)-4,5-二氢-1H-咪唑-2-胺 (2.05 g, 10 mmol) 溶于无水甲醇 (250 mL) 中, 加入甲醇钠 (1.35 g, 25 mmol) 后加热回流 6 小时, TLC 监测反应完全, 减压浓缩除去溶剂, 残渣混悬于水中, 用二氯甲烷萃取 3 次, 合并有机相, 依次用水洗

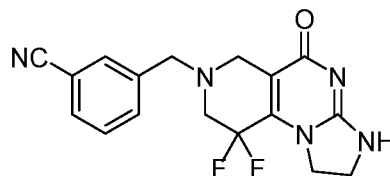
涤三次, 饱和食盐水洗涤一次, 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液经减压浓缩后混悬于乙酸乙酯打浆, 过滤得到白色固体 (2.78 g, 6.9 mmol), 产率 69%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.83 – 7.51 (m, 4H), 7.31 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.85 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.88 (s, 2H), 4.04 (t, *J* = 9.0 Hz, 2H), 3.86 – 3.76 (m, 4H), 3.72 (s, 3H), 3.30 – 3.20 (m, 2H), 3.13 (t, *J* = 12.2 Hz, 2H). HRMS (ESI): calcd. for [M + H]⁺ 464.1898, found 464.1895。

实施例 75: 7-苄基-9,9-二氟-2,4,6,7,8,9-六氢咪唑并[1,2-*a*]吡啶并[3,4-*e*]嘧啶-5 (1H)-酮 (中间体 **6a**) 的制备



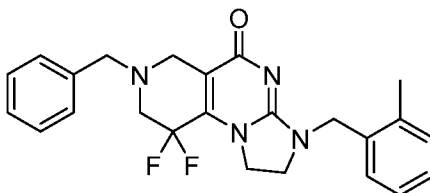
将中间体 **5a**: 7-苄基-9,9-二氟-4-(4-甲氧基苄基)-2,4,6,7,8,9-六氢咪唑并[1,2-*a*]吡啶并[3,4-*e*]嘧啶-5 (1H)-酮 (2 g, 4.5 mmol) 溶于干燥的二氯甲烷中 (50 mL), 加入无水三氯化铝 (1.82g, 13.7 mmol), 氮气保护下室温搅拌过夜, TLC 监测原料反应完全, 加水淬灭反应。加入氢氧化钠溶液调节 pH 至强碱性, 分液, 水层用甲醇: 氯仿 (1:9) 萃取三次, 合并至二氯甲烷相。合并的有机相依次用水洗涤三次, 饱和食盐水洗涤一次, 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液经减压浓缩后混悬于乙酸乙酯打浆, 过滤得到白色固体 (572 mg, 1.8 mmol), 产率 40%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.01 (s, 1H), 7.65 – 6.97 (m, 5H), 4.17 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.24 – 2.91 (m, 4H). HRMS (ESI): calcd. for [M + H]⁺ 319.1370, found 319.1367。

实施例 76: 3-((9,9-二氟-5-氧代-1,2,4,5,8,9-六氢咪唑并[1,2-*a*]吡啶并[3,4-*e*]嘧啶-7 (6H)-基) 甲基) 苯甲腈 (中间体 **6b**) 的制备



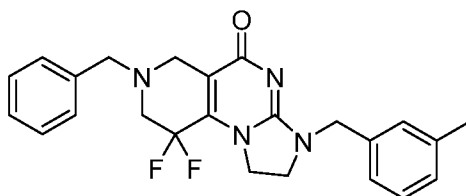
将中间体 **5b**: 3-((9,9-二氟-4-(4-甲氧基苄基)-5-氧代-1,2,4,5,8,9-六氢咪唑并[1,2-*a*]吡啶并[3,4-*e*]嘧啶-7 (6H)-基) 甲基) 苯甲腈 (2.5 g, 7.3 mmol) 溶于干燥的二氯甲烷 (100 mL) 中, 加入无水三氯化铝 (2.9 g, 21.8 mmol), 氮气保护下室温搅拌过夜, TLC 监测原料反应完全, 加水淬灭反应。加入氢氧化钠溶液调节 pH 至强碱性, 分液, 水层用甲醇: 氯仿 (1:9) 萃取三次, 合并至二氯甲烷相。合并的有机相依次用水洗涤三次, 饱和食盐水洗涤一次, 无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液经减压浓缩后混悬于乙酸乙酯打浆, 过滤得到白色固体 (1.1g, 3.2 mmol), 产率 44%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.84 – 7.55 (m, 4H), 4.17 (dd, *J* = 9.7, 7.5 Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.62 (dd, *J* = 9.7, 7.5 Hz, 2H), 3.21-3.12 (m, 4H). HRMS (ESI): calcd. for [M + H]⁺ 344.1323, found 344.1332。

实施例 77: 7-苄基-9,9-二氟-3-(2-甲基苄基)-2,3,6,7,8,9-六氢咪唑并[1,2-*a*]吡啶并[3,4-*e*]嘧啶-5 (1H)-酮 (化合物 **47**) 的制备



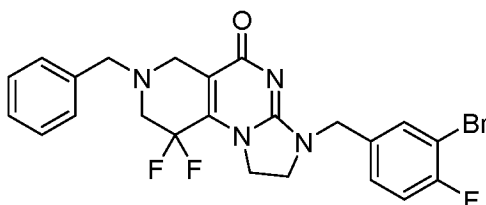
将中间体 **6a**: 7-苄基-9,9-二氟-2,4,6,7,8,9-六氢咪唑并[1,2-a]吡啶并[3,4-e]嘧啶-5(1H)-酮 (50 mg, 0.16 mmol) 溶于 10 mL 干燥的乙腈中, 依次加入无水碳酸钾 (65 mg, 0.47 mmol) 和 2-甲基苄基溴 (59 mg, 0.32 mmol), 氮气保护下加热 50 摄氏度反应过夜, TLC 检测原料反应完全, 加入过量甲醇反应 1h 猝灭反应。过滤, 减压浓缩滤液, 残渣经硅胶柱层析, 甲醇: 二氯甲烷 (7:93) 洗脱, 减压浓缩得到白色固体 (35 mg, 0.08 mmol), 产率 52%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.43 – 7.14 (m, 9H), 4.51 (s, 2H), 4.16 (dd, *J* = 9.6, 7.6 Hz, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.53 (dd, *J* = 9.8, 7.4 Hz, 2H), 3.24 – 3.08 (m, 4H), 2.28 (s, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 169.02, 157.41, 137.51, 136.75, 134.82(t, *J* = 24.2 Hz), 134.40, 130.78, 129.29, 128.88, 128.50, 128.05, 127.87, 126.44, 116.21(t, *J* = 241.5 Hz), 116.10 (t, *J* = 6.6 Hz), 60.36, 57.24 (t, *J* = 26.8 Hz), 49.35, 45.95, 45.16, 44.58, 19.15. HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₂₄H₂₇F₂N₄O [M + H]⁺ 423.1996, found 423.1994.

实施例 78: 7-苄基-9,9-二氟-3-(3-甲基苄基)-2,3,6,7,8,9-六氢咪唑并[1,2-a]吡啶并[3,4-e]嘧啶-5(1H)-酮 (化合物 **48**) 的制备



除关键中间体替换以外, 该目标产物的合成操作步骤同实施例 77, 其中原料为 3-甲基苄基溴, 得到白色固体, 产率 44%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.45 – 7.19 (m, 6H), 7.18 – 7.06 (m, 3H), 4.49 (s, 2H), 4.15 (dd, *J* = 9.7, 7.5 Hz, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.56 (dd, *J* = 9.8, 7.5 Hz, 2H), 3.25 – 3.18 (m, 2H), 3.17 – 3.08 (m, 2H), 2.30 (s, 3H). HRMS (ESI): calcd. for [M + H]⁺ 423.1996, found 423.1993.

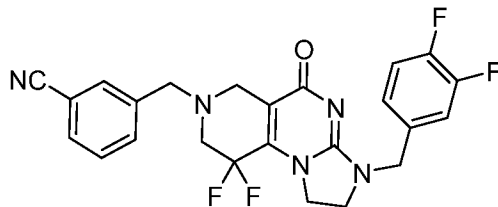
实施例 79: 7-苄基-9,9-二氟-3-(3-溴-4-氟苄基)-2,3,6,7,8,9-六氢咪唑并[1,2-a]吡啶并[3,4-e]嘧啶-5(1H)-酮 (化合物 **49**) 的制备



除关键中间体替换以外, 该目标产物的合成操作步骤同实施例 77, 得到白色泡状固体, 其中原料为 3-溴-4-氟苄基溴, 产率 60%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.70 (dd, *J* = 6.8, 2.0 Hz, 1H), 7.44 – 7.26 (m, 7H), 4.51 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 4.16 (dd, *J* = 9.7, 7.5 Hz, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.60 (dd, *J* = 9.8, 7.4 Hz, 2H), 3.24 – 3.08 (m, 4H). HRMS (ESI): calcd. for [M + Na]⁺ 527.0670, found 527.0677.

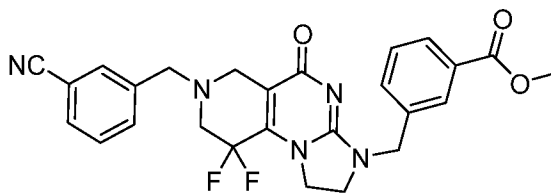
实施例 80: 3-((3-(3,4-二氟苄基)-9,9-二氟-5-氧代-1,2,3,5,8,9-六氢咪唑并[1,2-a]

吡啶并[3,4-e]嘧啶-7(6H)-基)甲基)苯甲腈(化合物 50)的制备



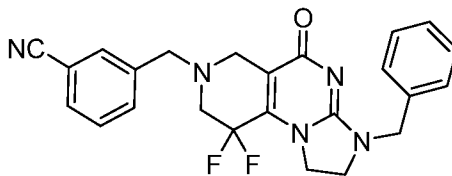
除关键中间体替换以外,该目标产物的合成操作步骤同实施例 77,其中原料为中间体 **6b** 和 3,4-二氟苄基溴,得到白色泡状固体,产率 65%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.78 (dq, *J* = 4.7, 1.5 Hz, 2H), 7.73 – 7.65 (m, 1H), 7.59 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.49 – 7.34 (m, 2H), 7.20 (ddd, *J* = 10.1, 4.8, 2.1 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.25 – 4.11 (m, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.66 – 3.56 (m, 2H), 3.23 (t, *J* = 4.4 Hz, 2H), 3.17 (t, *J* = 12.2 Hz, 2H). HRMS (ESI): calcd. for [M + H]⁺ 470.1604, found 470.1601。

实施例 81: 3-((7-苄基-9,9-二氟-5-氧代-1,2,6,7,8,9-六氢咪唑并[1,2-a]吡啶基[3,4-e]嘧啶-3(5H)-基)甲基)苯甲酸甲酯(化合物 51)的制备



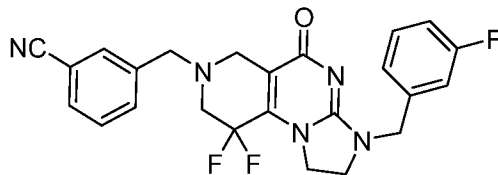
除关键中间体替换以外,该目标产物的合成操作步骤同实施例 77,其中原料为中间体 **6b** 和 3-溴甲基苯甲酸甲酯。反应得到白色泡状固体,产率 60%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.98 – 7.86 (m, 2H), 7.84 – 7.74 (m, 2H), 7.69 (dt, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.66 – 7.50 (m, 3H), 4.61 (s, 2H), 4.17 (dd, *J* = 9.7, 7.5 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 3.60 (dd, *J* = 9.7, 7.4 Hz, 2H), 3.25 (t, *J* = 4.5 Hz, 2H), 3.22 – 3.11 (m, 2H). HRMS (ESI): calcd. for [M + H]⁺ 492.1847, found 492.1844。

实施例 82: 3-((3-(3-苄基-9,9-二氟-5-氧代-1,2,3,5,8,9-六氢咪唑并[1,2-a]吡啶并[3,4-e]嘧啶-7(6H)-基)甲基)苯甲腈(化合物 52)的制备



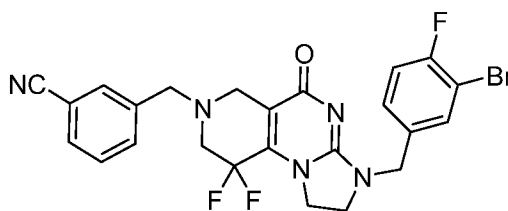
除关键中间体替换以外,该目标产物的合成操作步骤同实施例 77,其中原料为中间体 **6b** 和 苄基溴,产率 48%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.86 – 7.75 (m, 2H), 7.69 (dd, *J* = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.59 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.45 – 7.27 (m, 5H), 4.54 (s, 2H), 4.17 (dd, *J* = 9.7, 7.5 Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.58 (dd, *J* = 9.7, 7.5 Hz, 2H), 3.24 (t, *J* = 4.5 Hz, 2H), 3.21 – 3.11 (m, 2H). HRMS (ESI): calcd. for [M + H]⁺ 434.1792, found 434.1786。

实施例 83: 3-((3-(3-(3-氟苄基)-9,9-二氟-5-氧代-1,2,3,5,8,9-六氢咪唑并[1,2-a]吡啶并[3,4-e]嘧啶-7(6H)-基)甲基)苯甲腈(化合物 53)的制备



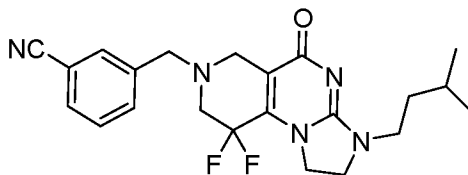
除关键中间体替换以外，该目标产物的合成操作步骤同实施例 77，其中原料为中间体 **6b** 和 3-氟苄基溴，得到白色泡状固体，产率 50%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.90 – 7.75 (m, 2H), 7.72 – 7.65 (m, 1H), 7.63 – 7.55 (m, 1H), 7.47 – 7.36 (m, 1H), 7.27 – 7.07 (m, 3H), 4.56 (s, 2H), 4.19 (dd, *J* = 9.7, 7.5 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.62 (dd, *J* = 9.8, 7.4 Hz, 2H), 3.24 (t, *J* = 4.4 Hz, 2H), 3.21 – 3.12 (m, 2H). HRMS (ESI): calcd. for $[M + H]^+$ 452.1698, found 452.1689。

实施例 84: 3-((3-(3-溴-4-氟苄基)-9,9-二氟-5-氧代-1,2,3,5,8,9-六氢咪唑并[1,2-a]吡啶并[3,4-e]嘧啶-7(6H)-基)甲基)苯甲腈(化合物 **54**)的制备



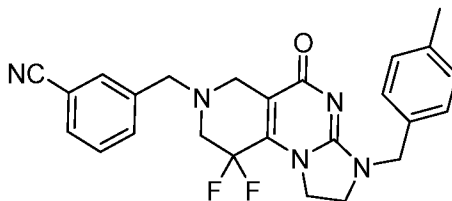
除关键中间体替换以外，该目标产物的合成操作步骤同实施例 77，其中原料为中间体 **6b** 和 3-溴-4-氟苄基溴，得到白色泡状固体，产率 58%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.83 – 7.76 (m, 2H), 7.70 (td, *J* = 6.4, 1.7 Hz, 2H), 7.59 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.44 – 7.33 (m, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.17 (dd, *J* = 9.7, 7.5 Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.60 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 3.23 (t, *J* = 4.5 Hz, 2H), 3.21 – 3.14 (m, 3H). HRMS (ESI): calcd. for $[M + H]^+$ 530.0803, found 530.0801。

实施例 85: 3-((9,9-二氟-3-异戊基-5-氧代-1,2,3,5,8,9-六氢咪唑并[1,2-a]吡啶基[3,4-e]嘧啶-7(6H)-基)甲基)苯甲腈(化合物 **55**)的制备



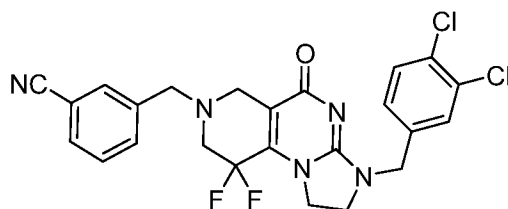
除关键中间体替换以外，该目标产物的合成操作步骤同实施例 77，其中原料为中间体 **6b** 和 1-溴代异戊烷，产率 35%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.81 – 7.74 (m, 2H), 7.71 – 7.65 (m, 1H), 7.62 – 7.55 (m, 1H), 4.14 (dd, *J* = 9.8, 7.5 Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.67 (dd, *J* = 9.9, 7.5 Hz, 2H), 3.39 – 3.27 (m, 2H), 3.25 – 3.19 (m, 2H), 3.19 – 3.10 (m, 2H), 1.58 (dp, *J* = 13.3, 6.6 Hz, 1H), 1.49 – 1.36 (m, 2H), 0.91 (s, 3H), 0.90 (s, 3H). HRMS (ESI): calcd. for $[M + H]^+$ 414.2105, found 414.2104。

实施例 86: 3-((9,9-二氟-3-(4-甲基苄基)-5-氧代-1,2,3,5,8,9-六氢咪唑并[1,2-a]吡啶并[3,4-e]嘧啶-7(6H)-基)甲基)苯甲腈(化合物 **56**)的制备



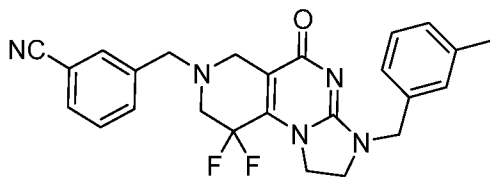
除关键中间体替换以外，该目标产物的合成操作步骤同实施例 77，其中原料为中间体 **6b** 和 4-甲基苄基溴，得到白色固体，产率 41%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.78 (dt, *J* = 5.5, 1.7 Hz, 2H), 7.69 (dt, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.59 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.28 – 7.11 (m, 4H), 4.48 (s, 2H), 4.15 (dd, *J* = 9.7, 7.5 Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.55 (dd, *J* = 9.7, 7.5 Hz, 2H), 3.24 (t, *J* = 4.5 Hz, 2H), 3.20 – 3.07 (m, 2H), 2.29 (s, 3H). HRMS (ESI): calcd. for [M + H]⁺ 448.1949, found 448.1947.

实施例 87: 3-((9,9-二氟-3-(3,4-二氯苄基)-5-氧代-1,2,3,5,8,9-六氢咪唑并[1,2-a]吡啶并[3,4-e]嘧啶-7(6H)-基)甲基)苯甲腈(化合物 **57**)的制备



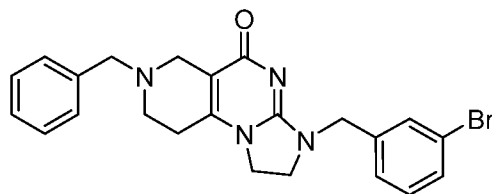
除关键中间体替换以外，该目标产物的合成操作步骤同实施例 77，其中原料为中间体 **6b** 和 3,4-二氯苄基溴，得到白色固体，产率 60%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.82 – 7.74 (m, 2H), 7.73 – 7.54 (m, 4H), 7.34 (dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.18 (dd, *J* = 9.7, 7.5 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.62 (dd, *J* = 9.8, 7.4 Hz, 2H), 3.28 – 3.12 (m, 4H). HRMS (ESI): calcd. for [M + H]⁺ 502.1013, found 502.1007.

实施例 88: 3-((9,9-二氟-3-(3-甲基苄基)-5-氧代-1,2,3,5,8,9-六氢咪唑并[1,2-a]吡啶并[3,4-e]嘧啶-7(6H)-基)甲基)苯甲腈(化合物 **58**)的制备



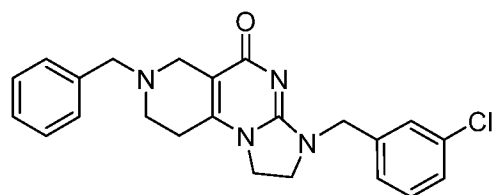
除关键中间体替换以外，该目标产物的合成操作步骤同实施例 77，其中原料为中间体 **6b** 和 3-甲基苄基溴，得到白色固体，产率 44%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.42 – 7.20 (m, 6H), 7.16 – 7.08 (m, 3H), 4.49 (s, 2H), 4.15 (dd, *J* = 9.7, 7.5 Hz, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.56 (dd, *J* = 9.8, 7.5 Hz, 2H), 3.28 – 3.08 (m, 4H), 2.30 (s, 3H). HRMS (ESI): calcd. for [M + H]⁺ 448.1949, found 448.1943.

实施例 89: 7-苄基-3-(3-溴苄基)-2,3,6,7,8,9-六氢咪唑[1,2-a]吡啶[3,4-e]嘧啶-5(1H)-酮(**59**)



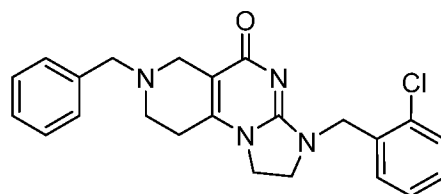
除关键中间体替换以外, 该目标产物的合成操作步骤同实施例 26, 得到白色固体, 收率 35%。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.46 – 7.37 (m, 2H), 7.37 – 7.14 (m, 7H), 4.57 (s, 2H), 3.90 (dd, $J = 9.7, 7.3$ Hz, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.49 (dd, $J = 9.8, 7.3$ Hz, 2H), 3.40 (s, 2H), 2.76 – 2.63 (m, 2H), 2.56 – 2.43 (m, 2H). ¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 171.16, 171.01, 156.47, 142.48, 138.21, 137.79, 131.27, 131.10, 130.42, 129.12 (2C), 128.38 (2C), 127.32, 127.14, 122.78, 111.12, 62.28, 50.18, 48.04, 47.53, 44.04, 42.30, 25.52. HRMS (ESI⁺): m/z calcd for C₂₃H₂₄BrN₄O [M + H]⁺ 451.1133, found 451.1132.

实施例 90: 7-苄基-3-(3-氯苄基)-2,3,6,7,8,9-六氢咪唑[1,2-*a*]吡啶[3,4-*e*]嘧啶-5(1H)-酮 (60)



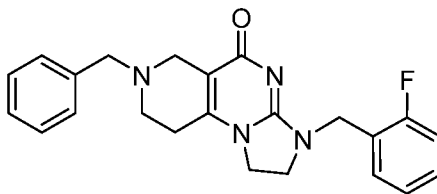
该目标产物的合成操作步骤同实施例 26, 得到白色固体, 收率 37%。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.36 – 7.27 (m, 5H), 7.26 – 7.15 (m, 4H), 4.57 (s, 2H), 3.90 (dd, $J = 9.8, 7.3$ Hz, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.49 (dd, $J = 9.7, 7.4$ Hz, 2H), 3.43 – 3.35 (m, 2H), 2.74 – 2.63 (m, 2H), 2.54 – 2.42 (m, 2H). ¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 171.02, 156.48, 142.52, 137.95, 137.84, 134.57, 130.12, 129.09 (2C), 128.36 (2C), 128.13, 127.29, 126.64, 111.07, 62.29, 50.19, 48.06, 47.55, 44.03, 42.30, 25.52. HRMS (ESI⁺): m/z calcd for C₂₃H₂₄ClN₄O [M + H]⁺ 407.1639, found 407.1640.

实施例 91: 7-苄基-3-(2-氯苄基)-2,3,6,7,8,9-六氢咪唑[1,2-*a*]吡啶[3,4-*e*]嘧啶-5(1H)-酮 (61)



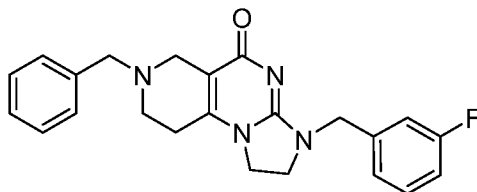
除关键中间体替换以外, 该目标产物的合成操作步骤同实施例 26, 得到白色固体, 收率 36%。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.46 – 7.40 (m, 1H), 7.39 – 7.27 (m, 5H), 7.26 – 7.20 (m, 3H), 4.77 (s, 2H), 3.91 (dd, $J = 9.8, 7.3$ Hz, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.56 (dd, $J = 9.8, 7.3$ Hz, 2H), 3.40 (s, 2H), 2.76 – 2.62 (m, 2H), 2.55 – 2.41 (m, 2H). ¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 171.06, 156.55, 142.45, 137.89, 133.90, 133.44, 130.53, 129.59, 129.32, 129.08 (2C), 128.36 (2C), 127.37, 127.27, 111.09, 62.28, 50.23, 48.03, 45.13, 44.35, 42.37, 25.54. HRMS (ESI⁺): m/z calcd for C₂₃H₂₄ClN₄O [M + H]⁺ 407.1639, found 407.1643.

实施例 92: 7-苄基-3-(2-氟苄基)-2,3,6,7,8,9-六氢咪唑[1,2-a]吡啶[3,4-e]嘧啶-5(1H)-酮 (62)



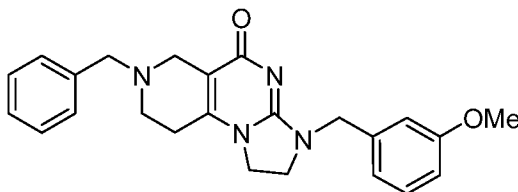
除关键中间体替换以外, 该目标产物的合成操作步骤同实施例 26, 得到白色固体, 收率 33%。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.36 – 7.21 (m, 6H), 7.10 – 7.05 (m, 1H), 7.02 – 6.93 (m, 2H), 4.59 (s, 2H), 3.90 (dd, *J* = 9.8, 7.3 Hz, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.49 (dd, *J* = 9.8, 7.3 Hz, 2H), 3.39 (s, 2H), 2.72 – 2.63 (m, 2H), 2.53 – 2.44 (m, 2H). ¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 171.04, 162.95 (d, *J* = 247.2 Hz), 156.52, 142.54, 138.40 (d, *J* = 7.1 Hz), 137.85, 130.36 (d, *J* = 8.3 Hz), 129.09 (2C), 128.36 (2C), 127.28, 124.04 (d, *J* = 2.9 Hz), 115.19 (d, *J* = 21.4 Hz), 114.87 (d, *J* = 21.2 Hz), 111.06, 62.28, 50.19, 48.05, 47.59, 44.03, 42.30, 25.51. HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₂₃H₂₄FN₄O [M + H]⁺ 391.1934, found 391.1932.

实施例 93: 7-苄基-3-(3-氟苄基)-2,3,6,7,8,9-六氢咪唑[1,2-a]吡啶[3,4-e]嘧啶-5(1H)-酮 (63)



除关键中间体替换以外, 该目标产物的合成操作步骤同实施例 26, 收率 38%。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.48 – 7.41 (m, 1H), 7.35 – 7.22 (m, 6H), 7.13 – 7.01 (m, 2H), 4.68 (s, 2H), 3.89 (dd, *J* = 9.8, 7.3 Hz, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.55 (dd, *J* = 9.8, 7.3 Hz, 2H), 3.40 (s, 2H), 2.76 – 2.60 (m, 2H), 2.53 – 2.43 (m, 2H). ¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 171.06, 161.13 (d, *J* = 246.4 Hz), 156.54, 142.42, 137.87, 131.30 (d, *J* = 3.8 Hz), 129.88 (d, *J* = 8.1 Hz), 129.08 (2C), 128.36 (2C), 127.27, 124.68 (d, *J* = 3.6 Hz), 122.66 (d, *J* = 14.8 Hz), 115.34 (d, *J* = 21.5 Hz), 111.09, 62.25, 50.21, 48.00, 44.19, 42.31, 41.16, 41.12, 25.51. HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₂₃H₂₄FN₄O [M + H]⁺ 391.1934, found 391.1934.

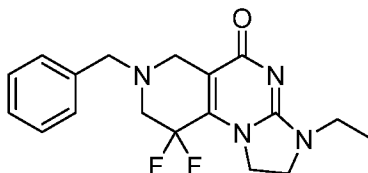
实施例 94: 7-苄基-3-(3-甲氧基苄基)-2,3,6,7,8,9-六氢咪唑[1,2-a]吡啶[3,4-e]嘧啶-5(1H)-酮 (64)



除关键中间体替换以外, 该目标产物的合成操作步骤同实施例 26, 得到白色固体, 收率 40%。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.36 – 7.18 (m, 5H), 6.89 – 6.78 (m, 3H), 4.56 (s, 2H), 3.86 (dd, *J* = 9.8, 7.3 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 3.47 (dd, *J* = 9.8, 7.3

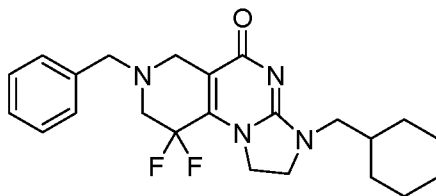
Hz, 2H), 3.42 – 3.37 (m, 2H), 2.71 – 2.64 (m, 2H), 2.51 – 2.43 (m, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 171.11, 159.94, 156.53, 142.46, 137.87, 137.31, 129.77 (2C), 129.10 (2C), 128.36, 127.27, 120.80, 114.03, 113.40, 110.91, 62.30, 55.31, 50.23, 48.07 (2C), 43.95, 42.26, 25.50. HRMS (ESI⁺): m/z calcd for C₂₄H₂₇N₄O₂ [M + H]⁺ 403.2134, found 403.2136.

实施例 95: 7-苄基-3-乙基-9,9-二氟-2,3,6,7,8,9-六氢咪唑[1,2-a]吡啶[3,4-e]嘧啶-5(1H)-酮(**65**)



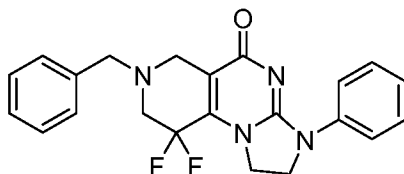
化合物 **65** 的合成从原料 1-苄基-5,5-二氟-4-氧代吡啶-3-羧酸乙酯和 1-乙基咪唑啉-2-亚胺氢溴酸盐 (中间体 **1c**) 出发。将二者按当量比 1: 1 溶于无水甲醇中, 搅拌条件下加入甲醇钠 (4 eq)。升温回流 3 小时后 TLC 检测反应完全。减压浓缩除去溶剂后, 体系混悬于水中。用二氯甲烷萃取 3 次, 合并有机相。有机层依次用水洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥。过滤除去干燥剂, 滤液减压浓缩后经配备 200-300 目硅胶柱的 Biotage Isolera One flash 柱色谱纯化系统纯化后, 得到白色固体, 收率 38%。 ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.40 – 7.22 (m, 5H), 4.28 – 4.11 (m, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.72 – 3.63 (m, 2H), 3.58 – 3.43 (m, 4H), 3.10 – 2.94 (m, 2H), 1.17 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 170.02, 156.95, 136.43, 134.63 (t, $J = 24.2$ Hz), 128.91 (2C), 128.53 (2C), 127.64, 116.50, 115.53 (t, $J = 241.2$ Hz), 61.02, 56.98 (t, $J = 27.3$ Hz), 49.96, 44.36, 44.17, 44.13, 44.09, 38.88, 12.03. HRMS (ESI⁺): m/z calcd for C₁₈H₂₁F₂N₄O [M + H]⁺ 347.1683, found 347.1682

实施例 96: 7-苄基-3-(环己基甲基)-9,9-二氟-2,3,6,7,8,9-六氢咪唑[1,2-a]吡啶[3,4-e]嘧啶-5(1H)-酮(**66**)



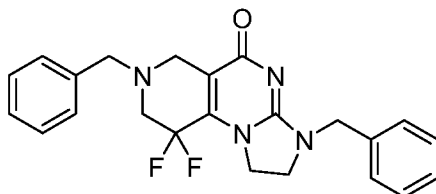
除关键中间体替换以外, 该目标产物的合成操作步骤同实施例 94, 纯化后得到白色固体, 收率 35%。 ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.35 – 7.30 (m, 5H), 4.20 (dd, $J = 9.6, 7.8$ Hz, 2H), 3.76 – 3.73 (m, 2H), 3.67 (dd, $J = 9.5, 7.9$ Hz, 2H), 3.49 (t, $J = 4.7$ Hz, 2H), 3.35 – 3.25 (m, 2H), 3.06 – 2.98 (m, 2H), 1.74 – 1.63 (m, 6H), 1.22 – 1.13 (m, 3H), 1.05 – 0.98 (m, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 170.06, 157.61, 136.47, 134.53 (t, $J = 24.2$ Hz), 128.93 (2C), 128.56 (2C), 127.67, 116.68, 115.60 (d, $J = 241.1$ Hz), 61.06, 57.01 (t, $J = 27.5$ Hz), 50.37, 50.08, 45.74, 44.14, 35.90, 30.49 (2C), 26.29, 25.70 (2C). HRMS (ESI⁺): m/z calcd for C₂₃H₂₉F₂N₄ [M + H]⁺ 415.2309, found.

实施例 97: 7-苄基-9,9-二氟-3-苯基-2,3,6,7,8,9-六氢咪唑[1,2-a]吡啶[3,4-e]嘧啶-5(1H)-酮(67)



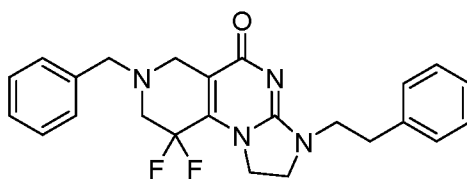
除关键中间体替换以外, 该目标产物的合成操作步骤同实施例 94, 纯化后得到白色固体, 收率 39%。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.76 – 7.63 (m, 2H), 7.44 – 7.27 (m, 7H), 7.16 – 7.06 (m, 1H), 4.33 – 4.21 (m, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.52 – 3.42 (m, 2H), 3.09 – 2.92 (m, 2H). ¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 169.51, 154.66, 138.29, 136.37, 134.88 (t, $J = 23.6$ Hz), 129.05, 128.94, 128.60, 127.73, 124.44, 119.69, 119.63, 117.53, 115.47 (t, $J = 241.4$ Hz), 61.00, 56.85 (t, $J = 27.4$ Hz), 50.00, 45.69, 43.47 (t, $J = 4.0$ Hz). HRMS (ESI⁺): m/z calcd for C₂₂H₂₁F₂N₄O [M + H]⁺ 395.1683, found 395.1690

实施例 98: 3,7-二苄基-9,9-二氟-2,3,6,7,8,9-六氢咪唑[1,2-a]吡啶[3,4-e]嘧啶-5(1H)-酮(68)



除关键中间体替换以外, 该目标产物的合成操作步骤同实施例 94, 纯化后得到白色固体, 收率 34%。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.46 – 7.17 (m, 11H), 4.64 (s, 2H), 4.20 – 4.10 (m, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.59 – 3.47 (m, 4H), 3.06 – 2.93 (m, 2H). ¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 168.98, 156.16, 135.37, 134.26, 133.65 (t, $J = 24.1$ Hz), 127.91 (2C), 127.84 (2C), 127.55 (4C), 127.12, 126.66, 115.96, 114.50 (t, $J = 241.1$ Hz), 76.30, 60.03, 55.95 (t, $J = 27.3$ Hz), 49.02, 47.05, 43.28, 43.11 (t, $J = 4.0$ Hz). HRMS (ESI⁺): m/z calcd for C₂₃H₂₃F₂N₄O [M + H]⁺ 409.1840, found 409.1831

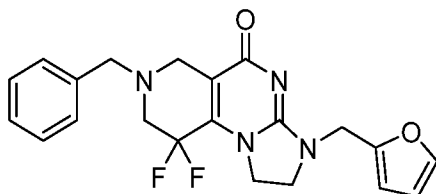
实施例 99: 7-苄基-9,9-二氟-3-苯乙基-2,3,6,7,8,9-六氢咪唑[1,2-a]吡啶[3,4-e]嘧啶-5(1H)-酮(69)



除关键中间体替换以外, 该目标产物的合成操作步骤同实施例 94, 收率 33%。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.34 – 7.26 (m, 7H), 7.25 – 7.18 (m, 3H), 4.13 – 4.04 (m, 2H), 3.80 – 3.65 (m, 4H), 3.56 – 3.39 (m, 4H), 3.06 – 2.96 (m, 2H), 2.95 – 2.88 (m, 2H). ¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 170.05, 157.07, 138.37, 136.41, 134.63 (t, $J = 24.0$ Hz),

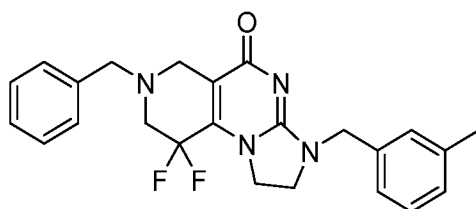
128.95 (2C), 128.76 (2C), 128.70 (2C), 128.57 (2C), 127.69, 126.70, 116.73 (t, $J = 240.6$ Hz), 116.70 (t, $J = 6.1$ Hz), 61.06, 56.96 (t, $J = 27.2$ Hz), 50.04, 45.67, 45.64, 44.17 (t, $J = 3.8$ Hz), 33.69. HRMS (ESI⁺): m/z calcd for C₂₄H₂₅F₂N₄O [M + H]⁺ 423.1996, found 423.1993

实施例 100: 7-苄基-9,9-二氟-3-(呋喃-2-基甲基)-2,3,6,7,8,9-六氢咪唑[1,2-a]吡啶[3,4-e]嘧啶-5 (1H) -酮(70)



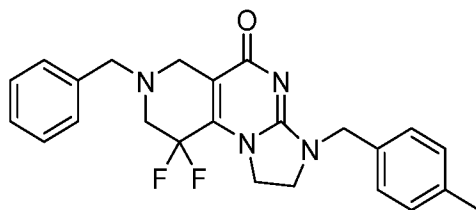
除关键中间体替换以外, 该目标产物的合成操作步骤同实施例 94, 纯化后得到白色固体, 收率 30%。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.55 – 7.19 (m, 6H), 6.64 – 6.08 (m, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.36 – 4.06 (m, 2H), 3.93 – 3.60 (m, 4H), 3.60 – 3.39 (m, 2H), 3.21 – 2.88 (m, 2H). ¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 169.89, 156.93, 149.15, 142.86, 136.40, 134.67, 128.92 (2C), 128.57 (2C), 127.70, 117.16 (t, $J = 240.6$ Hz), 117.07, 110.59, 109.46, 61.04, 56.96, 49.99, 44.87, 44.22, 40.64. HRMS (ESI⁺): m/z calcd for C₂₁H₂₁F₂N₄O₂ [M + H]⁺ 399.1633, found 399.1633

实施例 101: 7-苄基-9,9-二氟-3-(3-甲基苄基)-2,3,6,7,8,9-六氢咪唑[1,2-a]吡啶[3,4-e]嘧啶-5 (1H) -酮(71)



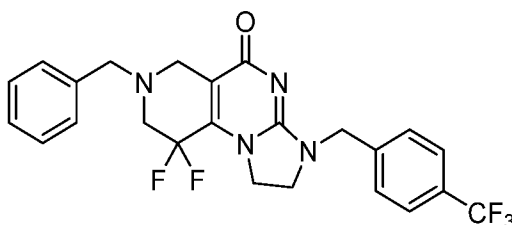
除关键中间体替换以外, 该目标产物的合成操作步骤同实施例 94, 纯化后得到白色固体, 收率 37%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.41 – 7.20 (m, 6H), 7.16 – 7.08 (m, 3H), 4.49 (s, 2H), 4.20 – 4.09 (m, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.60 – 3.52 (m, 2H), 3.24 – 3.18 (m, 2H), 3.18 – 3.09 (m, 2H), 2.30 (s, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 169.02, 157.51, 138.30, 137.51, 136.55, 134.80 (t, $J = 24.2$ Hz), 129.30 (2C), 129.00, 128.89 (2C), 128.68, 127.88, 125.41, 116.19 (t, $J = 239.9$ Hz), 116.15 (t, $J = 5.5$ Hz), 60.35, 57.22 (t, $J = 26.9$ Hz), 49.35, 47.47, 44.94, 44.57, 21.46. HRMS (ESI⁺): m/z calcd for C₂₄H₂₅F₂N₄O [M + H]⁺ 423.1996, found 423.1996

实施例 102: 7-苄基-9,9-二氟-3-(4-甲基苄基)-2,3,6,7,8,9-六氢咪唑[1,2-a]吡啶[3,4-e]嘧啶-5 (1H) -酮(72)



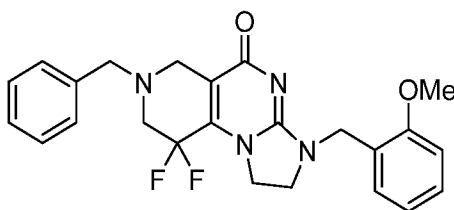
除关键中间体替换以外，该目标产物的合成操作步骤同实施例 94，纯化后得到白色固体，收率 33%。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.27 – 7.16 (m, 6H), 7.16 – 7.03 (m, 4H), 4.52 (s, 2H), 4.07 (td, J = 8.5, 1.9 Hz, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.52 – 3.34 (m, 4H), 2.94 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 170.03, 157.17, 137.94, 134.65 (t, J = 23.6 Hz), 132.21, 129.53 (2C), 128.94 (2C), 128.63 (2C), 128.58 (2C), 127.70, 117.94, 116.96 (t, J = 5.9 Hz), 115.55 (t, J = 240.7 Hz), 61.07, , 128.63, 128.58, 127.70, 117.94, 116.96 (t, J = 5.9 Hz), 115.55 (t, J = 240.7 Hz), 61.07, , 128.63, 128.58, 127.70, 117.94, 116.96 (t, J = 5.9 Hz), 115.55 (t, J = 240.7 Hz), 61.07, , 128.63, 128.58, 127.70, 117.94, 116.96 (t, J = 5.9 Hz), 115.55 (t, J = 240.7 Hz), 61.07, 56.99 (t, J = 27.3 Hz), 50.07, 47.80, 44.22, 44.13 (t, J = 4.2 Hz), 21.14. HRMS (ESI⁺): m/z calcd for C₂₄H₂₅F₂N₄O [M + H]⁺ 423.1996, found 423.1993

实施例 103: 7-苄基-9,9-二氟-3-(4-(三氟甲基)苄基)-2,3,6,7,8,9-六氢咪唑[1,2-a]吡啶[3,4-e]嘧啶-5 (1H) -酮(73)



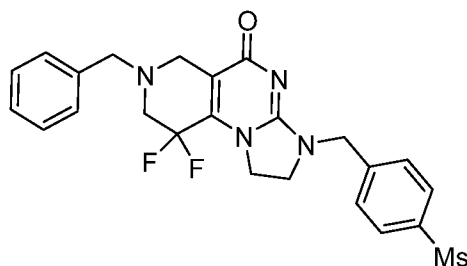
除关键中间体替换以外，该目标产物的合成操作步骤同实施例 94，纯化后得到白色固体，收率 36%。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.69 – 7.38 (m, 5H), 7.35 – 7.22 (m, 4H), 4.69 (s, 2H), 4.40 – 4.07 (m, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.68 – 3.41 (m, 4H), 3.20 – 2.87 (m, 2H). ¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 168.86, 156.19, 138.46, 135.32, 133.71, 129.40 (d, J = 32.1 Hz), 127.91 (2C), 127.74 (2C), 127.56 (2C), 126.70, 124.85, 124.81, 122.95 (q, J = 272.4 Hz), 116.25, 114.47 (t, J = 240.7 Hz), 60.04, 55.93 (t, J = 27.2 Hz), 48.96, 46.64, 43.49, 43.18. HRMS (ESI⁺): m/z calcd for C₂₄H₂₂F₅N₄O [M + H]⁺ 477.1714, found 477.1711

实施例 104: 7-苄基-9,9-二氟-3-(2-甲氧基苄基)-2,3,6,7,8,9-六氢咪唑[1,2-a]吡啶[3,4-e]嘧啶-5 (1H) -酮(74)



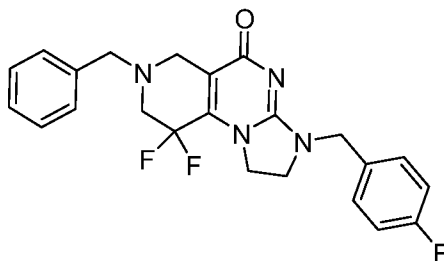
除关键中间体替换以外,该目标产物的合成操作步骤同实施例 94,纯化后得到白色固体,收率 29%。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.44 – 7.26 (m, 7H), 6.96 – 6.83 (m, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.21 – 4.04 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.74 (s, 2H), 3.62 – 3.47 (m, 4H), 3.08 – 2.92 (m, 2H). ¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 170.10, 157.71, 157.27, 136.45, 134.65 (t, J = 24.0 Hz), 130.69, 129.50, 128.94 (2C), 128.56 (2C), 127.66, 123.52, 120.90, 116.69 (t, J = 6.1 Hz), 115.56 (t, J = 240.7 Hz), 110.48, 61.06, 56.99 (t, J = 27.4 Hz), 55.43, 50.08, 44.74, 44.18, 42.36. HRMS (ESI⁺): m/z calcd for C₂₄H₂₅F₂N₄O₂ [M + H]⁺ 439.1946, found 439.1950

实施例 105: 7-苄基-9,9-二氟-3-(4-(甲磺基)苄基)-2,3,6,7,8,9-六氢咪唑[1,2-*a*]吡啶[3,4-*e*]嘧啶-5 (1H) -酮(75)



除关键中间体替换以外,该目标产物的合成操作步骤同实施例 94,纯化后得到白色固体,收率 31%。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.90 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.38 – 7.27 (m, 5H), 4.73 (s, 2H), 4.23 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.60 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.53 – 3.46 (m, 2H), 3.11 – 2.97 (m, 5H). ¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 169.84, 157.22, 141.92, 140.28, 136.33, 134.79 (d, J = 24.2 Hz), 129.14 (2C), 128.94 (2C), 128.59 (2C), 127.97 (2C), 127.73, 117.27 (t, J = 6.2 Hz), 115.47 (d, J = 240.9 Hz), 61.05, 56.97 (t, J = 27.3 Hz), 49.94, 47.59, 44.72, 44.47, 44.27. HRMS (ESI⁺): m/z calcd for C₂₄H₂₅F₂N₄O₃S [M + H]⁺ 487.1615, found 487.1623

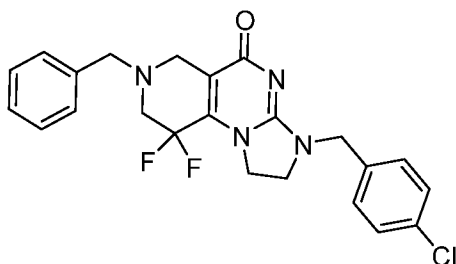
实施例 106: 7-苄基-9,9-二氟-4-(4-氟苄基)-2,4,6,7,8,9-六氢咪唑[1,2-*a*]吡啶[3,4-*e*]嘧啶-5 (1H) -酮(76)



除关键中间体替换以外,该目标产物的合成操作步骤同实施例 94,纯化后得到白色固体,收率 38%。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.39 – 7.31 (m, 5H), 7.31 – 7.28 (m, 2H), 7.07 – 6.98 (m, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.22 – 4.13 (m, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.57 – 3.48 (m, 4H), 3.08 – 2.97 (m, 2H). ¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 169.94, 162.60 (d, J = 247.1 Hz), 157.14, 136.35, 134.68 (t, J = 24.2 Hz), 131.13 (d, J = 3.3 Hz), 130.35 (d, J = 8.1 Hz, 2C), 128.95 (2C), 128.59 (2C), 127.73, 117.14, 115.81 (d, J = 21.4 Hz, 2C), 115.53, 61.07, 57.24,

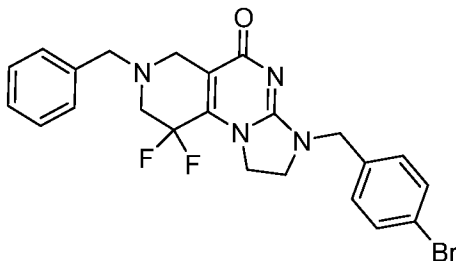
56.97, 56.70, 50.03, 47.37, 44.29, 44.18, 44.14, 44.11. HRMS (ESI⁺): m/z calcd for C₂₃H₂₂F₃N₄O [M + H]⁺ 427.1746, found 427.1749

实施例 107: 7-苄基-3-(4-氯苄基)-9,9-二氟-2,3,6,7,8,9-六氢咪唑[1,2-a]吡啶[3,4-e]嘧啶-5 (1H) -酮(77)



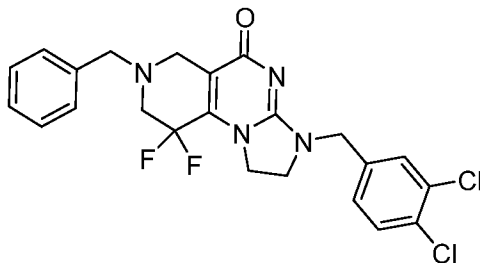
除关键中间体替换以外, 该目标产物的合成操作步骤同实施例 94, 纯化后得到白色固体, 收率 37%。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.37 – 7.22 (m, 9H), 4.61 (s, 2H), 4.24 – 4.09 (m, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.59 – 3.42 (m, 4H), 3.10 – 2.94 (m, 2H). ¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 169.91, 157.15, 136.37, 134.69(d, *J* = 24.1 Hz), 134.08, 133.87, 129.93 (2C), 129.06 (2C), 128.94 (2C), 128.59 (2C), 127.72, 117.91, 115.51(t, *J* = 241.2 Hz), 61.07, 56.97 (t, *J* = 27.2 Hz), 50.02, 47.42, 44.34, 44.17(t, *J* = 4.2 Hz). HRMS (ESI⁺): m/z calcd for C₂₃H₂₂ClF₂N₄O [M + H]⁺ 443.1450, found 443.1447

实施例 108: 7-苄基-3-(4-溴苄基)-9,9-二氟-2,3,6,7,8,9-六氢咪唑[1,2-a]吡啶[3,4-e]嘧啶-5 (1H) -酮(78)



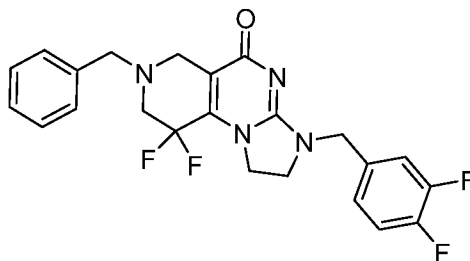
除关键中间体替换以外, 该目标产物的合成操作步骤同实施例 94, 纯化后得到白色固体, 收率 35%。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.46 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 4.8 Hz, 5H), 7.19 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.25 – 4.13 (m, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.62 – 3.44 (m, 4H), 3.12 – 2.92 (m, 2H). ¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 169.90, 157.14, 136.36, 134.70 (d, *J* = 24.0 Hz), 134.39, 132.02 (2C), 130.26 (2C), 128.94 (2C), 128.59 (2C), 127.72, 122.19, 117.15 (t, *J* = 6.0 Hz), 115.50 (d, *J* = 241.3 Hz), 61.07, 56.96 (t, *J* = 27.2 Hz), 50.01, 47.48, 44.35, 44.17. HRMS (ESI⁺): m/z calcd for C₂₃H₂₂BrF₂N₄O [M + H]⁺ 487.0945, found 487.0952

实施例 109: 7-苄基-3-(3,4-二氯苄基)-9,9-二氟-2,3,6,7,8,9-六氢咪唑[1,2-a]吡啶[3,4-e]嘧啶-5 (1H) -酮(79)



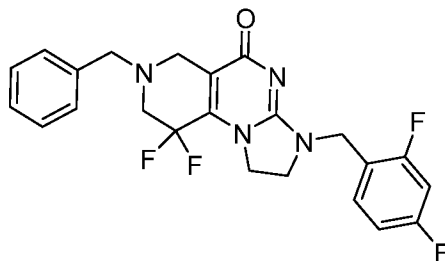
除关键中间体替换以外，该目标产物的合成操作步骤同实施例 94，纯化后得到白色固体，收率 35%。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.45 – 7.38 (m, 2H), 7.36 – 7.29 (m, 5H), 7.18 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.21 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.56 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.53 – 3.47 (m, 2H), 3.07 – 2.97 (m, 2H). ¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 169.84, 157.11, 136.32, 135.70, 134.71(d, J = 24.3 Hz), 132.99, 132.38, 130.94, 130.28, 128.94 (2C), 128.60 (2C), 127.83, 127.74, 117.34, 115.49(d, J = 241.3 Hz), 61.07, 56.94 (t, J = 27.2 Hz), 49.98, 47.10, 44.48, 44.22. HRMS (ESI⁺): m/z calcd for C₂₃H₂₁Cl₂F₂N₄O [M + H]⁺ 477.1060, found 477.1063

实施例 110: 7-苄基-3-(3,4-二氟苄基)-9,9-二氟-2,3,6,7,8,9-六氢咪唑[1,2-a]吡啶[3,4-e]咪啉-5 (1H) -酮(80)



除关键中间体替换以外，该目标产物的合成操作步骤同实施例 94，纯化后得到白色固体，收率 36%。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.38 – 7.29 (m, 5H), 7.18 – 7.10 (m, 2H), 7.08 – 7.02 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.20 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.56 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.53 – 3.46 (m, 2H), 3.08 – 2.97 (m, 2H). ¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 169.93, 157.11, 150.45 (dd, J = 249.6, 12.9 Hz), 150.17 (dd, J = 249.0, 12.7 Hz), 136.34, 134.77 (t, J = 23.8 Hz), 132.43, 128.94 (2C), 128.59 (2C), 127.73, 124.59 (dd, J = 6.5, 3.8 Hz), 117.57 (dd, J = 28.0, 17.5 Hz, 2C), 117.25, 115.47 (t, J = 240.7 Hz), 61.05, 56.93 (t, J = 27.4 Hz), 49.96, 47.18, 44.42, 44.20. HRMS (ESI⁺): m/z calcd for C₂₃H₂₁F₄N₄O [M + H]⁺ 445.1651, found 445.1654

实施例 111: 7-苄基-3-(2,4-二氟苄基)-9,9-二氟-2,3,6,7,8,9-六氢咪唑[1,2-a]吡啶[3,4-e]咪啉-5 (1H) -酮(81)



除关键中间体替换以外,该目标产物的合成操作步骤同实施例 94,纯化后得到白色固体,收率 33%。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.53 – 7.42 (m, 1H), 7.36 – 7.29 (m, 4H), 7.28 – 7.23 (m, 1H), 6.90 – 6.77 (m, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.24 – 4.11 (m, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.66 – 3.54 (m, 2H), 3.54 – 3.42 (m, 2H), 3.09 – 2.93 (m, 2H).¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 168.84, 161.78 (dd, J = 250.4, 12.0 Hz), 160.17 (dd, J = 248.8, 11.9 Hz), 156.09, 135.35, 133.68 (t, J = 24.2 Hz), 131.38 (dd, J = 9.8, 5.4 Hz), 127.89 (2C), 127.55 (2C), 126.67, 117.36 (dd, J = 15.4, 3.8 Hz), 116.08 (t, J = 6.5 Hz), 114.46 (t, J = 241.0 Hz), 111.00 (dd, J = 21.2, 3.7 Hz), 102.84 (t, J = 25.7 Hz), 60.01, 55.92 (t, J = 27.3 Hz), 48.97, 43.59, 43.18 (t, J = 3.8 Hz), 39.70 (d, J = 3.0 Hz). HRMS (ESI⁺): m/z calcd for C₂₃H₂₁F₄N₄O [M + H]⁺ 445.1651, found 445.1654

通过以下实验例阐述本发明化合物的结构特征和有益效果。

实验例 1: 本实验通过化合物 **1** 的异核多键碳氢相关谱 (HMBC) 和化合物 **18** 的单晶衍射图谱, 对本发明化合物的结构特点进行表征。从图 1A 中可以看出, 2-甲基苄基的亚甲基氢与咪唑啉环的 C-19, C-21 有耦合信号, 而与嘧啶酮的 C-7 无相关耦合信号, 表明该类化合物的取代基连接在咪唑啉烷环的氮原子上。传统依米立酮类化合物骨架为咪唑啉并二氢嘧啶酮, 取代基连接在二氢嘧啶酮的氮原子上。图 1B 中化合物 **18** 的单晶衍射结构再次验证了本发明中化合物的结构特征。因此本发明的化合物是一类具有全新结构特征的咪唑啉并嘧啶酮化合物。

实验例 2: 化合物激动 HsClpP 酶水解短肽底物实验。本研究通过考察化合物对 HsClpP 蛋白水解 AC-WLA-AMC 底物作用的影响, 评价化合物对 HsClpP 的调控活性。测试体系体积 100 μ L, HsClpP 蛋白终浓度 0.5 μ M, 底物 AC-WLA-AMC 终浓度 200 μ M, 优选化合物母液稀释成一系列梯度, 终浓度设置为 10 μ M、1 μ M、500 nM、250 nM、125 nM、62.5 nM、31.25 nM。先将小分子与 HsClpP 蛋白溶液加入平底黑色 96 孔板中, 每组设置三个复孔, 室温孵育 10 min 后再加入底物 AC-WLA-AMC, 立即使用荧光酶标仪检测孔中的荧光强度 (激发光: 360 nm, 发射光: 440 nm), 每间隔 5 min 读数一次, 每次读数前振荡 5 s, 连续检测 30 min。阴性对照组使用 DMSO 替代小分子。记录不同浓度下对 DMSO 组的读数倍数作为水解活性评价指数。使用 Graphpad prism 对得到的倍数进行作图, 计算 EC₅₀ 值。图 2 结果显示, 随着浓度的升高, ONC201 和发明化合物促进 HsClpP 蛋白水解 AC-WLA-AMC 底物的能力呈浓度依赖性提升。

表 1

调控效力*			调控效力*		
化合物编号	10 μ M	1 μ M	化合物编号	10 μ M	1 μ M
1	++	++	42	++	+
2	+	+	43	++	+
3	+	+	44	++	+
4	++	++	45	+	+
5	++	+	46	++	+
6	++	++	47	++	++
7	++	++	48	++	++
8	++	++	49	++	++
9	++	+	50	++	++
10	++	++	51	++	++
11	++	++	52	++	++
12	++	++	53	++	++
13	++	++	54	++	++
14	++	++	55	++	++
15	++	++	56	++	++
16	++	++	57	++	++
17	++	++	58	++	++
18	++	++	59	++	++
19	++	++	60	++	++
20	++	++	61	++	++
21	++	++	62	++	++
22	++	++	63	++	+
23	++	+	64	++	++
24	++	+	65	++	+
25	++	+	66	++	++
26	++	++	67	++	++
27	++	++	68	++	++
28	+	+	69	++	++
29	+	+	70	++	+
30	+	+	71	++	++
31	++	+	72	++	++
32	++	++	73	++	++
33	++	++	74	++	++
34	++	++	75	++	++
35	++	++	76	++	++
36	++	++	77	++	++
37	++	+	78	++	++
38	++	++	79	++	++
39	+	+	80	++	++

40	+	+	81	++	++
41	+	+	ONC201	++	+

表 1 为本发明化合物和对照化合物 ONC201 在 10 μ M 浓度和 1 μ M 促进 HsClpP 酶水解短肽底物的效力。*相对于空白对照组的效力：++表明效力增加值>空白对照组的 50%；+表明效力增加值<空白对照组的 50%。

表 1 结果显示，在 10 μ M 和 1 μ M 单一浓度下，发明化合物和 ONC201 针对 HsClpP 均显示出优异的调控性能。

典型化合物对 HsClpP 的激动活性 EC_{50} 值如表 2：

表 2

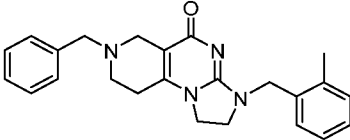
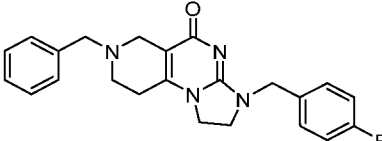
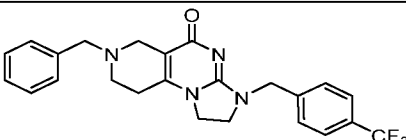
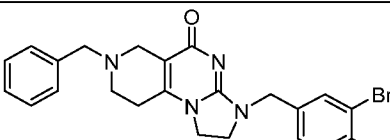
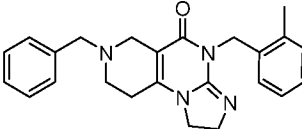
化合物编号	化合物结构	EC_{50} (μ M)
1		0.30
15		0.10
18		0.30
21		0.25
ONC201		1.00

表 2 本发明化合物和对照化合物 ONC201 对 HsClpP 的激动活性 EC_{50} 值

比较本发明的化合物 1 和现有进入临床实验阶段的化合物 ONC201 可以看出，两个化合物仅 2-甲基苯基与三并环连接的 N 原子位点不同，但本发明人意外地发现，化合物 1 对 HsClpP 的 EC_{50} 比 ONC201 降低了 2.3 倍，这提示本发明的化合物对 HsClpP 介导的疾病具有更加优异的治疗效果。

实验例 3：化合物体外抗肿瘤增殖实验。本实验目的是采用 CCK-8 检测发明化合物对体外肿瘤细胞增殖抑制活性。主要试剂：RPMI-1640，DMED 高糖培养基，胎牛血清，胰酶等购自 Gibco BRL 公司。CCK8，DMSO 为 Sigma 公司产品。体外实验时，待测化合物用 DMSO 配成 10mM 储存液于 -20 度冰箱避光保存备用，临用时用完全培养液稀释至所需浓度。本实验所用人肺癌细胞、结肠癌细胞、乳腺癌细胞、脑胶质瘤细胞、人髓性单核细胞白血病细胞、人 Burkitt's 淋巴瘤细胞均购于美国 ATCC 公司，由本实验室保存。以上所有细胞株均用含 10%胎牛血清，100 U/mL 青霉素，100 μ g/mL 链霉素的

RPMI-1640 完全培养基或 DMED 完全培养基在 5%二氧化碳, 37 度条件下培养。试验方法: 细胞培养过程中观察生长状态良好时, 将细胞消化, 离心进行收集。弃去之前的培养基, 加入新鲜培养基重悬细胞, 然后对细胞进行计数。根据不同细胞的生长速度确定细胞铺板浓度, 一般为 3000-5000 个/孔, 确定了铺板浓度后, 用新鲜的培养基将细胞悬液稀释到所需浓度, 然后加入 96 孔板中, 每孔 100 μ L, 边孔中加入 200 μ L PBS 以防止培养基水分的蒸发。第二天, 进行加药处理, 首先用培养基将化合物稀释成一系列梯度, 然后将药液加入 96 孔板中, 每个梯度设置 3 个平行复孔。每板设置空白对照组, ONC201 为阳性对照组。药物处理 72 小时后, 先肉眼观察 96 孔板中细胞生长状况, 然后向每孔中加入 CCK-8 溶液, 置于在培养箱中孵育 1-2 小时最后于 450 nm 下进行吸光度检测。计算得到每个药物浓度下的抑制率, 细胞抑制率=(空白对照组 OD450-实验组 OD450)/空白对照组 OD450 $\times$ 100%, 然后使用 Graphpad prism 软件进行 IC₅₀ 计算, 结果见表 3, 表 4 和表 5。

表 3

化合物	IC ₅₀ (μ M)					
	SW620	DLD1	A549	MV-4-11	Raji	A172
1	0.6	0.2	2	0.8	1	0.5
18	0.5	0.15	0.2	0.05	0.1	0.2
19	0.15	0.2	0.4	0.05	0.1	0.15
20	0.14	0.5	0.5	0.025	0.1	0.1
21	0.06	0.025	0.05	0.006	0.025	0.03
ONC201	9	2.5	10	5	2.5	2.5

表 3 为优选化合物 **1**、**18-21** 和 ONC201 对结肠癌细胞 (SW620, DLD-1)、人非小细胞肺癌细胞 (A549)、人髓性单核细胞白血病细胞 (MV-4-11)、人 Burkitt's 淋巴瘤细胞 (Raji)、人胶质母细胞瘤细胞 (A172) 的抑制活性。

表 4

Compound	IC ₅₀ (μ M)					
	HCT116	HCT115	SW620	HT29	DLD1	SW480
1	0.4	1.3	0.6	5.3	0.5	1.1
15	0.08	0.2	0.19	0.4	0.09	0.17
16	0.08	0.25	0.17	0.07	0.1	0.1
19	0.09	0.12	0.09	0.08	0.09	0.12
20	0.1	0.2	0.15	0.05	0.15	0.12
21	0.04	0.1	0.06	0.05	0.08	0.07
ONC201	4.0	10.2	9.2	35.0	5.5	10

表 4 为优选化合物 **1**、**15-16**、**19-21** 和 ONC201 体外对人结直肠癌细胞 (SW620, HCT116,

HCT115, HT29, SW480, DLD1) 增殖的抑制活性。

表 5

化合物	IC ₅₀ (μM)	化合物	IC ₅₀ (μM)	化合物	IC ₅₀ (μM)	化合物	IC ₅₀ (μM)
1	0.4	11	0.3	17	0.5	26	0.03
2	>10	12	0.2	18	0.3	28	>10
5	>10	13	1.3	19	0.1	32	1.5
6	2.5	14	1.2	20	0.1	35	0.5
7	0.5	15	0.08	21	0.04	39	>10
8	0.3	16	0.08	22	0.08	ONC201	4

表 5 为本发明化合物和 ONC201 体外对人结肠癌细胞 HCT116 增殖的抑制活性。

表 3 中, 优选化合物与阳性对照 ONC201 相比, 针对结肠癌细胞 (SW620, DLD-1)、人非小细胞肺癌细胞 (A549)、人髓性单核细胞白血病细胞 (MV-4-11)、人 Burkitt's 淋巴瘤细胞 (Raji)、人胶质母细胞瘤细胞 (A172) 的抑制活性显著提升。部分优选化合物活性高出了一个至三个数量级, 在抗肿瘤药物的开发中显示出极大的潜力。表 4 中, 优选化合物针对结肠癌相关肿瘤细胞的体外抑制活性显著优于阳性对照 ONC201, 凸显了该发明在结肠癌肿瘤治疗相关领域的重要性。表 5 中, 大部分化合物对 HCT116 细胞显示出优异的抗增殖作用。部分化合物较阳性化合物的抗增殖活性提高了 1-100 倍。

实验例 4: 等温滴定量热法 (Isothermal Titration Calorimetry, ITC) 实验。等温滴定量热法实验可测定小分子和蛋白之间的结合亲和力。结合亲和力一般是通过平衡解离常数 (K_d) 进行测量和报告, K_d 值越小, 配体对于其目标的结合亲和力就越大。实验中, 上样品与蛋白全部置于脱气仪器中, 30℃, 真空度 400 mmHg 以上, 脱气 10min。准备 50ml PBS 缓冲液, 润洗样品池与上样针, 润洗后将样品池中液体完全抽出, 拿出脱好气蛋白与小分子, 用蛋白充分润洗样品池, 进样针用小分子溶液润洗 3-5 次。润洗结束后, 用上样针抽取蛋白 250 μL (0.5 mM), 避免气泡产生, 随后加注 200μL 入样品池内。用注射器抽取 50μL 小分子溶液 (0.1 mM), 同样避免气泡产生。将滴定注射器装载在仪器上后, 待仪器平衡好后开始滴定。如图 3 所示, ITC 实验结果表明, ONC201 和 1、21 与 HsClpP 滴定结果 $\Delta H < 0$, $\Delta S < 0$, 说明化合物与 HsClpP 之间形成氢键的特异性结合, 同时从 K_d 值可以看出, 发明化合物 1 和 21 对 HsClpP 的亲和力远远优于 ONC201, 亲和力水平提升达到 2 个数量级。

实验例 5: 差示扫描荧光 (Differential Scanning Fluorimetry, DSF) 实验。本实验通过检测相同浓度下 ONC201、优选化合物 21 对 HsClpP 蛋白稳定性的影响, 验证发明化合物与 HsClpP 的相互作用, 并比较发明化合物和 ONC201 对 HsClpP 的相互作用强弱。向 RT-PCR 八连管分别加入 10 μMHsClpP、5×SSYPRO Orange 和 100 μM 化合物溶液, 每孔设置至少 2 个重复孔, 室温孵育 30 min。反应体系为 K_2HPO_4/KH_2PO_4 50 mM pH 7.6, KCl 100 mM, 5%甘油。检测: 使用 RT-PCR 仪器进行荧光检测。选择熔融曲线, 设置温度 40 min 内从 25 °C 升至 99°C, 荧光检测选择 SSYPRO Orange 通道, 记录数据。结果如图 4 所示, 以 DMSO 为空白对照, 上述化合物使 HsClpP 蛋白的 T_m 值右移, 表明

对 HsClpP 的热稳定性产生了显著的影响。在相同浓度 100 μ M 下, 化合物 **21** 引起的 Tm 值变化大于 ONC201, 表明本发明化合物 **21** 对 HsClpP 蛋白热力学稳定性影响优于 ONC201, 是优异的 HsClpP 调控剂。

实验例 6: 细胞热转移实验 (Cellular thermal shift assay, CETSA)。该实验目的是在细胞环境中考察优选化合物对 HsClpP 的靶向作用。大概流程如下: 用化合物处理细胞, 加热使蛋白质变性和沉淀, 将可溶性蛋白从细胞碎片和沉降物中分离, 进行检测。未结合配体的蛋白在高温下变性并沉淀, 而配体结合蛋白则保留在溶液中, 然后使用定量的 western blotting 对样本进行检测。具体步骤如下: 将处于对数期生长的 HCT116 细胞与 100 μ M 的化合物孵育 30min, 将细胞收入 15 mL BD 管中, 2000 rpm 5 min 离心去上清, 用 1 mL 预冷的 PBS 洗两次, 同时转移到 1.5 mL EP 管中, 5000 rpm 离心 10 min; 加入细胞裂解液 RIPA, 冰浴 $\geq$ 30 min; 然后进行超声破碎至无色透明状, 然后 4 $^{\circ}$ C 离心, 13300 rpm, 10 min, 然后将细胞上清液均分 8 份, 温度梯度为 46、50、54、58、62、66、70、74 $^{\circ}$ C, 八份样品分别对应一个温度。然后使用 PCR 仪器, 对每组样品加热 3 min, 然后迅速置于冰上冷却。然后对每组样品 4 $^{\circ}$ C 离心, 13300 rpm, 10 min; Western blot 检测实验组与对照组 HsClpP 蛋白含量变化。如图 5 所示, 用 100 μ M 化合物 **21** 处理的细胞裂解后, 并通过 western blot 分析测定可溶性部分。结果表明, 在不同温度下化合物 **21** 能有效稳定 HsClpP 蛋白。相比之下, ONC201 在保持相同浓度的 HsClpP 稳定性方面不如化合物 **21**。表明优选化合物 **21** 能够进入到 HCT116 细胞内并且靶向 HsClpP, 并且提高其热稳定性。CETSA 实验结果也进一步的验证了化合物的抗肿瘤活性与其靶向 HsClpP 的相关性。

实验例 7: 优选化合物 **21** 诱导线粒体膜电位生成。本研究使用四甲基罗丹明甲酯探针测试膜电位改变, 结果如图 6 所示与阳性化合物 ONC201 相比, 优选化合物 **21** 诱导线粒体膜电位改变的能力更为明显, 且呈现浓度依赖性。

实验例 8: 优选化合物 **21** 影响线粒体呼吸链复合物的水平和内质网氧化应激反应。文献研究表明 HsClpP 功能紊乱降低了细胞中复合物 II 的酶活性, SDHB 蛋白的迁移速度更快, 这可能表明非功能性错误折叠 SDHB 或降解 SDHB 的积累。说明 SDHB 作为 HsClpP 功能上重要的底物, 以及 HsClpP 在维持细胞亚群氧化磷酸化中的作用。ATF 蛋白作为内质网氧化应激的常见标记物, 在内质网应激监测中发挥重要作用。HsClpP 功能紊乱激活未折叠蛋白反应, 从而影响内质网应激。本实验在 HCT116 细胞水平, 评估了优选化合物对细胞中 SDHB 蛋白和 ATF 蛋白水平的影响。如图 7 所示, 化合物 **21** 和 ONC201 处理的 HCT116 细胞都可以有效且剂量依赖性地导致 ATF4 的积累并降低 SDHB 的水平, 这意味着化合物 **21** 诱导的线粒体蛋白水解功能受损可能会损害线粒体呼吸功能和氧化磷酸化水平。

实验例 9: 优选化合物 **21** 诱导 ROS 生成。在癌细胞中, 线粒体中活性氧 ROS 对于肿瘤发生具有密切联系。HsClpP 功能紊乱会增加线粒体 ROS 的产生从而诱导肿瘤细胞凋亡。本实验用不同浓度的化合物 **21** 作用于 HCT116 细胞, 持续孵育 48 小时后用 DCFH-DA 染色, 在荧光显微镜下观察细胞内 ROS 的含量变化。如图 8 所示, 细胞内 ROS 含量的变化与药物成浓度依赖性相关, 表明该化合物能诱导 ROS 的生成。

实验例 10：优选化合物 **21** 诱导肿瘤细胞周期阻滞和细胞凋亡。本研究采用流式细胞术研究了化合物 **21** 在 12.5、25、50 nM 剂量下对 HCT116 细胞周期阻滞和凋亡的影响。如图 9 所示，对照组 G0/G1 期细胞计数 26%，12.5 nM 的化合物 **21** 使 G0/G1 期细胞百分比增加到 40%。随着浓度的增加，G0/G1 期细胞数量呈线性增加，在 50 nM 的剂量下，G0/G1 期细胞数量最终达到 55%，表明化合物 **21** 能显著诱导 G0/G1 期细胞阻滞，且呈浓度依赖性。在浓度高于化合物 **21** 达 100 倍时，ONC201 表现出类似的效应。推测化合物 **21** 可能通过诱导细胞周期阻滞促进癌细胞凋亡。采用 Annexin V/PI 染色法检测化合物 **21** 的诱导凋亡作用。如图 10 所示，化合物 **21** 和 ONC201 均以浓度依赖性的方式诱导细胞凋亡。**21** 浓度为 12.5 nM 时诱导细胞凋亡率为 4.09%，比 ONC201 浓度为 1.25 μ M 时增强。总的来说，化合物 **21** 诱导的细胞凋亡率随浓度的增加呈线性增加。

实验例 11：优选化合物体外抗肿瘤细胞克隆形成实验。HsClpP 除了与肿瘤细胞的增殖密切相关外，调控 HsClpP 还会诱导细胞周期的阻滞和克隆的形成。本实验选用 HCT116 细胞进行细胞单克隆实验。并用结晶紫染色，结果如图 11 所示。优选化合物在 12.5nM，25nM，50 nM 浓度下能显著抑制 HCT116 单克隆的形成。

实验例 12：优选化合物体外抗肿瘤细胞迁移实验。研究表明，HsClpP 表达的增加对某些癌细胞株的增殖和转移至关重要，而在癌细胞中 HsClpP 功能紊乱可抑制细胞迁移。细胞划痕实验可以用来检测贴壁肿瘤细胞的侵袭能力。可以通过观察不同条件下，肿瘤细胞对划痕的愈合能力的强弱，来反映化合物对细胞迁移能力的影响。如图 12 所示，在本研究中，优选化合物 **21** 与 HCT116 细胞孵育 24 小时后，与 control 组和 ONC201 组比较，HCT116 细胞的迁移能力受到显著抑制。

实验例 13：优选化合物体外细胞毒性实验。本实验目的是采用 CCK-8 检测优选化合物在体外对人正常胚胎肾细胞 HEK293 和大鼠心肌细胞 H9C2 增殖的抑制活性。所采用的细胞培养方式、给药方式、检测方式同实验例 9。结果如图 13 所示，针对 HEK293 细胞，化合物 **1** 和 **21** 的细胞毒性跟 ONC201 对照无明显差异，浓度高达 50 μ M 时对细胞均无明显抑制活性。针对 H9C2 细胞，化合物 **1**、**21** 和 ONC201 均无明显抑制活性。

实验例 14：优选化合物动物体内急性毒性实验。本实验旨在用雄性和雌性 BALB/c 小鼠进行单剂量急性毒性评价优选化合物 **21** 盐酸盐的安全性。单次灌胃 100mg/kg 剂量后未观察到不良反应。**21** 盐酸盐给药后两周内，未见明显体重下降（图 14）。与对照组 ONC201 盐酸盐相比，血液生化指标无显著差异（图 15）。此外，HE 染色分析显示，剂量为 100 mg/kg 时，没有明显的病理损伤（图 16）。

实验例 15：动物体内抗肿瘤活性实验。本实验评估了 ONC201 盐酸盐和优选化合物 **21** 的盐酸盐在 HCT116 细胞接种的异种移植裸鼠模型中的抗肿瘤效果。如图 17 所示，小鼠每周两次口服 100 mg/kg 剂量的 ONC201 盐酸盐，并同时服用 5 mg/kg 和 10 mg/kg 剂量的 **21** 盐酸盐。在总共六次口服（灌胃）剂量后，口服 100 mg/kg ONC201 盐酸盐显示出良好的抗肿瘤活性抑制作用，TGI（肿瘤生长抑制）为 57%。在 **21** · 盐酸盐组中，观察到肿瘤生长抑制，5 mg/kg 和 10 mg/kg 剂量分别抑制 56%和 67%。

本领域技术人员应理解，对上面显示和描述的示例性实施方式，在不脱离其广泛的

发明构思的前提下可以进行改变，本发明不限于所显示和描述的示例性实施方式，而是覆盖由权利要求限定的本发明的精神和范围。

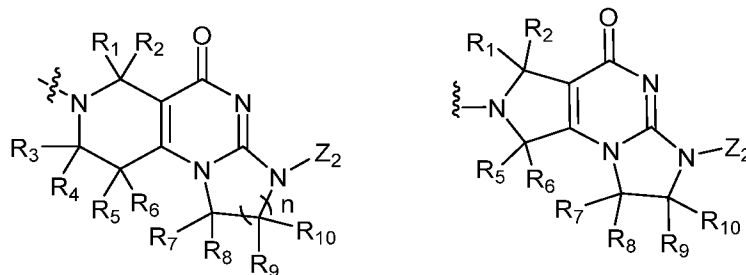
权 利 要 求

1.一种化合物，其特征在于所述化合物如式 I 所示：

Z_1-Q

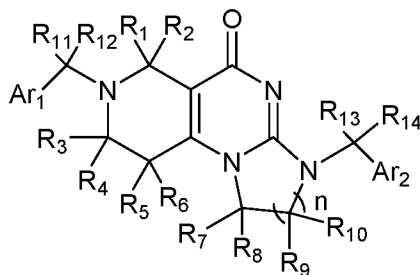
式 I

其中 Z_1 独立选自 H、烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳基烷基、烷氧烷基、烷氧羰基、芳烷氧基、芳烷硫基和酰基； Q 独立选自以下结构：



各式中， $R_1 \sim R_6$ 独立的选自氢、卤素、C3-C6 环烷基、C1-C6 取代或未取代的烷基；各 $R_7 \sim R_{10}$ 独立的选自氢、卤素、C3-C6 环烷基、C1-C6 取代或未取代的烷基； Z_2 独立选自烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳基烷基、烷氧烷基、烷氧羰基、芳烷氧基、芳烷硫基和酰基；且 $n=1$ 或 2。

2.根据权利要求 1 所述的化合物，其特征在于所述化合物为式 I-1 所示：



式 I-1

其中， Ar_1 和 Ar_2 独立的选自芳基、杂环芳基、烷基、烯基、炔基、芳基烷基、环烷基、环烷基烷基和杂环烷基；所述的芳基、杂环芳基、烷基、烯基、炔基、芳基烷基、环烷基、环烷基烷基或杂环烷基独立地具有 0-5 个（如 1、2、3 或 4 个） R_{15} 取代基；各 R_{15} 独立地选自卤素、氰基、C1-C6 的烷基、C3-C9 取代或未取代的环烷基、C1-C6 的卤烷基、 $-CF_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SR_{16}$ 、 $-OH$ 、C1-C6 取代或未取代的烷氧基、 $-NR_{16}R_{17}$ 、（C3-C9）环烷基、（C2-C6）炔基、（C4-C8）环烯基、（C4-C8）环烯基烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂环芳基、 $-COOH$ 、 $-COOR_{16}$ 、 $-OCOOR_{16}$ 、C2-C8 烯基、 $-SO_2OR_{16}$ 、 $-SO_2NR_{16}R_{17}$ 、 $-SO_2R_{16}$ 、 $-NR_{16}SO_2R_{17}$ 、 $-CONR_{16}R_{17}$ 、 $-COR_{16}$ 、 $-NR_{16}COR_{17}$ ； $R_1 \sim R_{10}$ 独立的选自氢、卤素、C3-C6 环烷基、C1-C6 取代或未取代的烷基；各 $R_{11} \sim R_{17}$ 独立的选自氢、卤素、C1-C3 取代或未取代的烷基，或者 R_{11} 和 R_{12} 与相连的 C 原子形成羰基（ $C=O$ ）；且

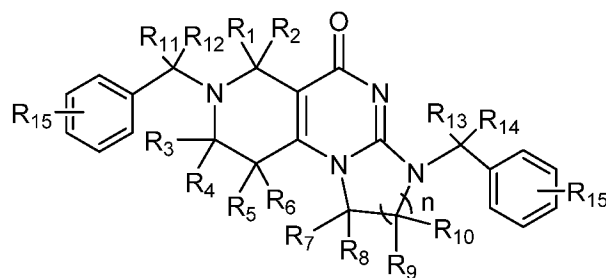
且 $n=1$ 或 2。

3. 如权利要求 2 所述的化合物, 其特征在于, Ar_1 和 Ar_2 独立的选自下组: 苯基、萘基、喹啉基、吲哚基、苯并呋喃基、吡啶基、噻二唑基、噻唑基、C1-C6 烷基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、C3-C8 环烷基、C3-C8 环烷基-C1-C3 亚烷基、苯基-C1-C3 亚烷基、噻吩基和呋喃基; 优选地, 所述苯基、萘基、喹啉基、吲哚基、苯并呋喃基、吡啶基、噻二唑基、噻唑基、C1-C6 烷基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、C3-C8 环烷基、C3-C8 环烷基-C1-C3 亚烷基、苯基-C1-C3 亚烷基、噻吩基和呋喃基任选独立地具有 0-5 个 R_{15} 取代基, 且各 R_{15} 独立地选自下组: 卤素、-OH、氰基、C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 卤代烷基、-SO₂C1-C3 烷基、COOC1-C6 烷基、COOH。

4. 如权利要求 2 所述的化合物, 其特征在于, Ar_1 选自下组: 苯基、苯基-C1-C3 亚烷基、4-氰基苯基、3-氰基苯基、2-氰基苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、2-氟苯基、3,4-二氟苯基、2,4-二氟苯基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、2-甲基苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、2-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、呋喃-3-基、乙炔基和 C1-C6 烷基。

5. 如权利要求 2 所述的化合物, 其特征在于, Ar_2 选自下组: 苯基、2-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、2-甲基苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、2-三氟甲基苯基、3-三氟甲基苯基、4-三氟甲基苯基、2-氟苯基、2-氯苯基、2-溴苯基、3-氟苯基、3-氯苯基、3-溴苯基、4-氟苯基、4-氯苯基、4-溴苯基、3,4-二氟苯基、3,4-二氯苯基、3,4-二溴苯基、2,4-二氟苯基、2,4-二氯苯基、2,4-二溴苯基、2-溴-3-氟苯基、3-溴-4-氟苯基、2-氯-4-氟苯基、4-CH₃SO₂-苯基、环丙基、环丁基、环戊基、乙炔基、环己基、C1-C6 烷基、苯基-亚甲基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基和 3-CH₃COO-苯基。

6. 根据权利要求 2 所述的化合物, 其特征在于, 所述化合物如式 I-2 所示:

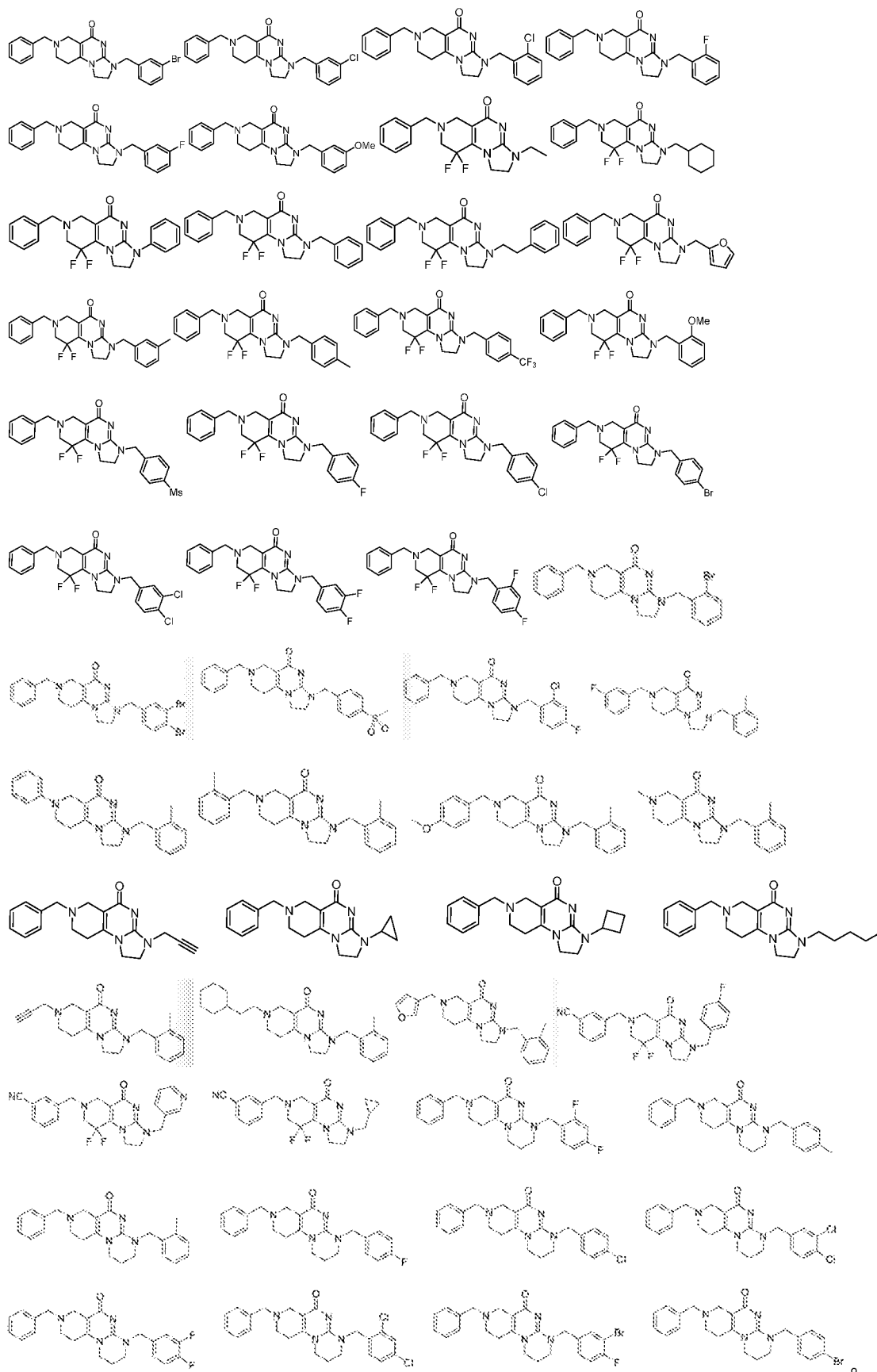


式I-2

其中, Ar_1 和 Ar_2 为苯基, 所述苯基各自独立地具有 0-5 个 R_{15} 取代基, 各 R_{15} 独立地选自卤素、氰基、C1-C6 的烷基、C3-C9 取代或未取代的环烷基、C1-C6 的卤烷基、-CF₃、-NH₂、-NO₂、-SH、-SR₁₆、-OH、C1-C6 取代或未取代的烷氧基、-NR₁₆R₁₇、(C3-C9) 环烷基 (C2-C6) 炔基、(C4-C8) 环烯基、(C4-C8) 环烯基烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂环芳基、-COOH、-COOR₁₆、-OCOOR₁₆、C2-C6 炔基、C2-C8 烯基、-SO₂OR₁₆、-SO₂NR₁₆R₁₇、-SO₂R₁₆、-NR₁₆SO₂R₁₇、-CONR₁₆R₁₇、-COR₁₆、-NR₁₆COR₁₇; $R_1 \sim R_6$, $R_7 \sim R_{10}$ 独立的选自氢, 卤素, C3-C6 环烷基、C1-C6 取代或未取代的烷基; $R_{11} \sim R_{17}$ 独立的选自氢、卤素、C1-C3 取代或未取代的烷基;

且 $n=1$ 或 2。

7. 根据权利要求 6 所述的化合物, 其特征在于, $R_1 \sim R_{14}$ 独立的选自氢、卤素、C1-C3



9. 权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，所述化合物的任意一个或多个原子被其同位素取代，优选地，所述同位素为氘。

10. 权利要求 1 所述的化合物，还包括所述化合物药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或晶型，优选地，所述的药学上可接受的盐为所述化合物与盐酸、氢溴酸、氢氟酸、硫酸、磷酸、硝酸、甲酸、乙酸、丙酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、苦味酸、甲磺酸、乙磺酸、羟乙磺酸、对甲基苯磺酸、苯磺酸、萘磺酸、三氟乙酸或天冬氨酸生成的药学上可接受的盐。

11. 一种药物组合物，其特征在于，所述药物组合物包括：根据权利 1 所述化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或晶型为活性成分，以及药学上可接受的辅料。

12. 权利要求 1 所述的化合物、或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、晶型或包含其的药物组合物在制备用于预防和/或治疗 HsClpP 介导的神经系统疾病、代谢综合征和肿瘤相关疾病的药物中的用途。

13. 权利要求 1 所述的化合物、或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、晶型或包含其的药物组合物在制备预防和/或治疗肿瘤的药物中的用途，优选地，所述肿瘤选自下组：中枢神经系统肿瘤、脑肿瘤、外周神经系统肿瘤、嗜铬细胞瘤、副神经节瘤、神经内分泌肿瘤、肝癌、肺癌、胃癌、结肠癌、直肠癌、胰腺癌、乳腺癌、前列腺癌、子宫内膜癌、血液系统恶性肿瘤、淋巴系统肿瘤、脑胶质瘤、髓性单核细胞白血病、Burkitt's 淋巴瘤、非小细胞肺癌、胶质母细胞瘤、结直肠癌、黑色素瘤、卵巢癌，或其组合。

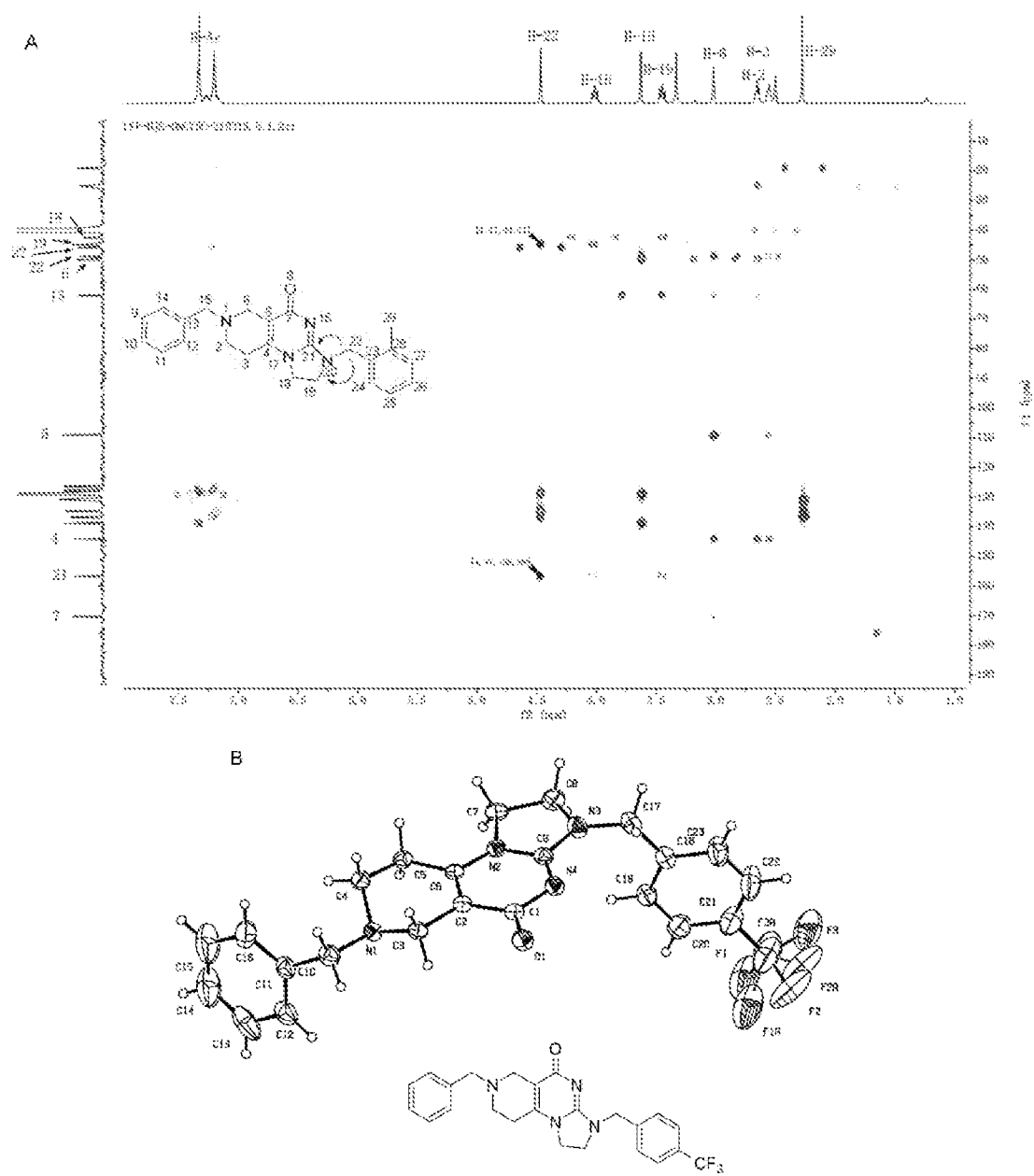


图 1

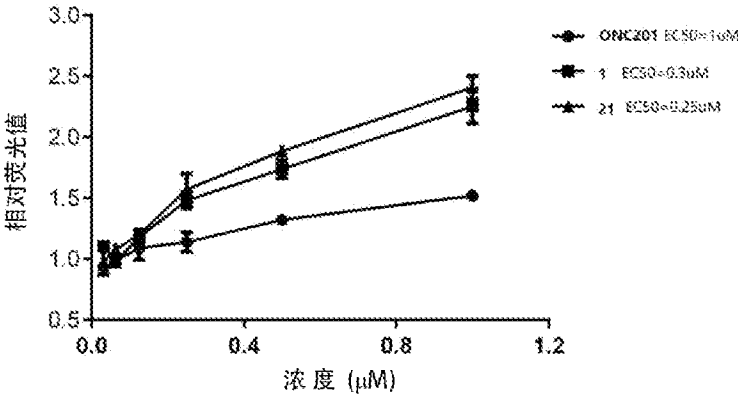


图 2

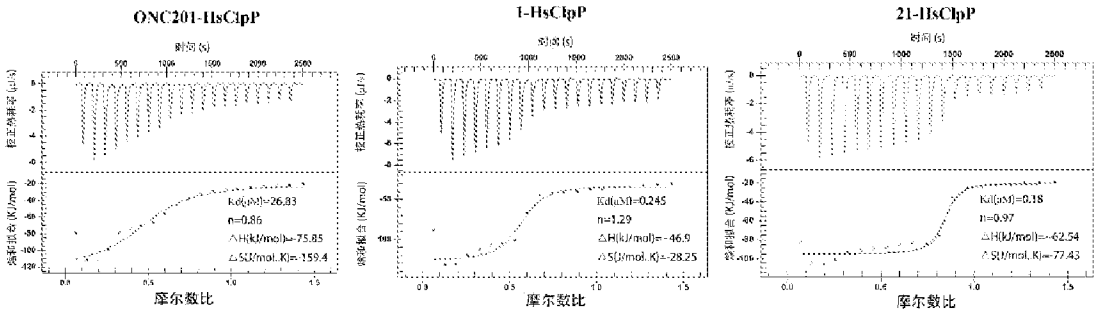


图 3

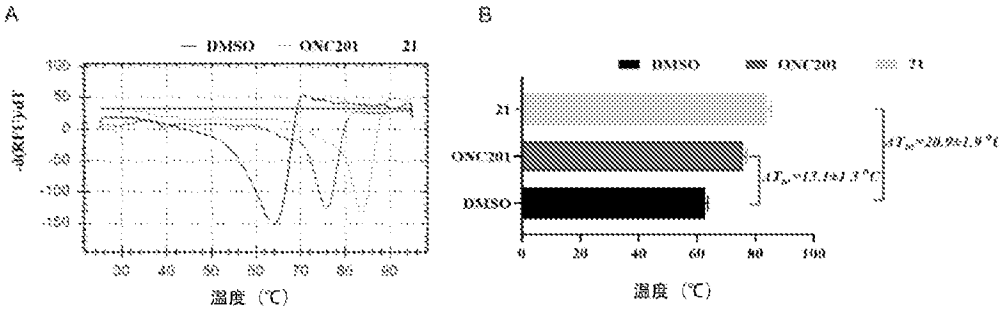


图 4

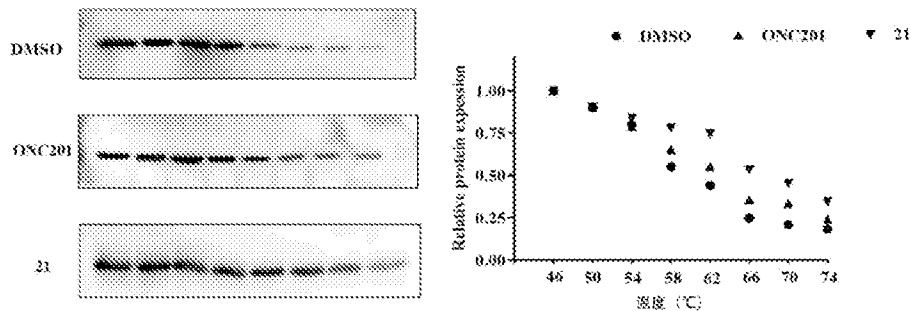


图 5

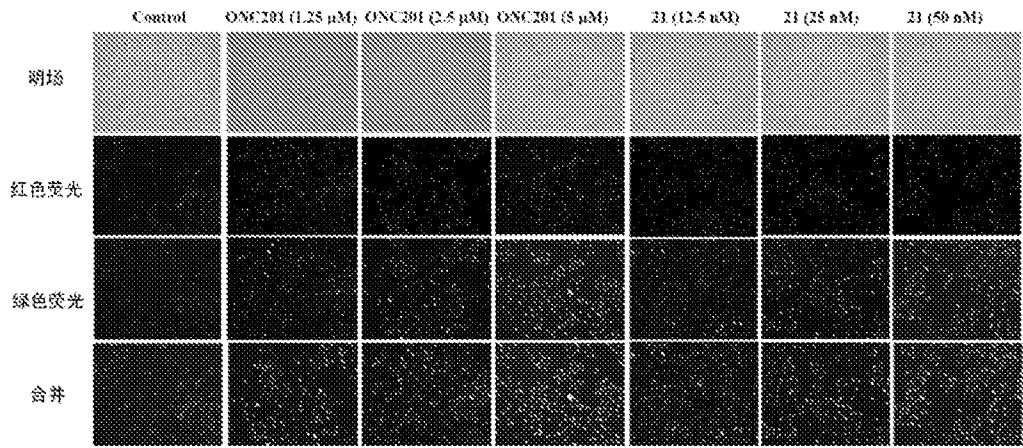


图 6

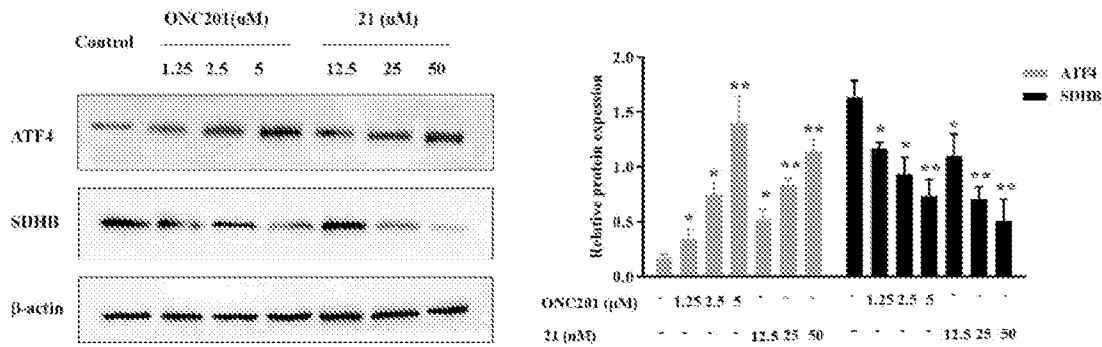


图 7

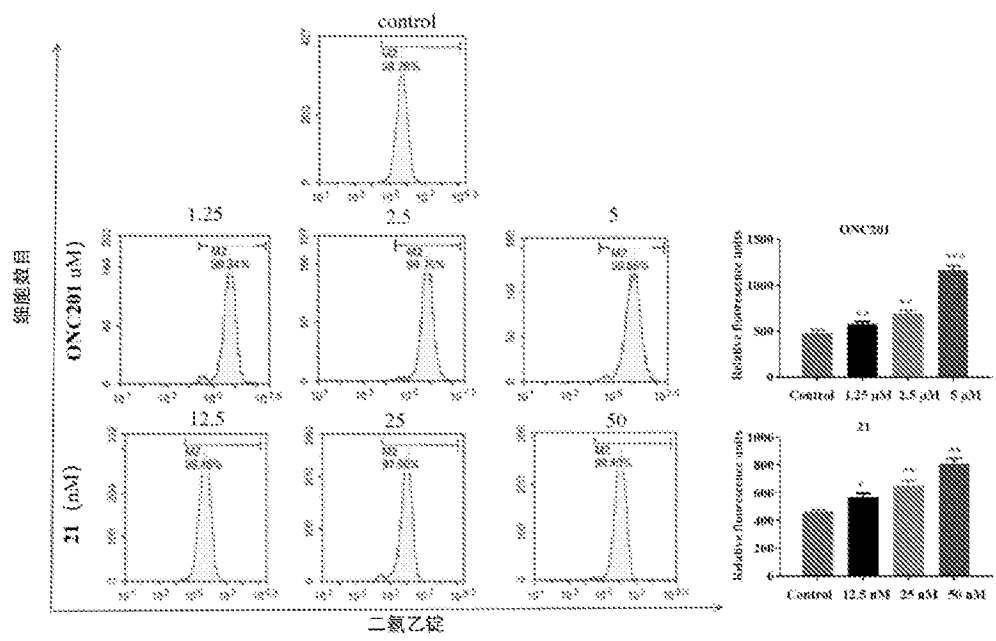


图 8

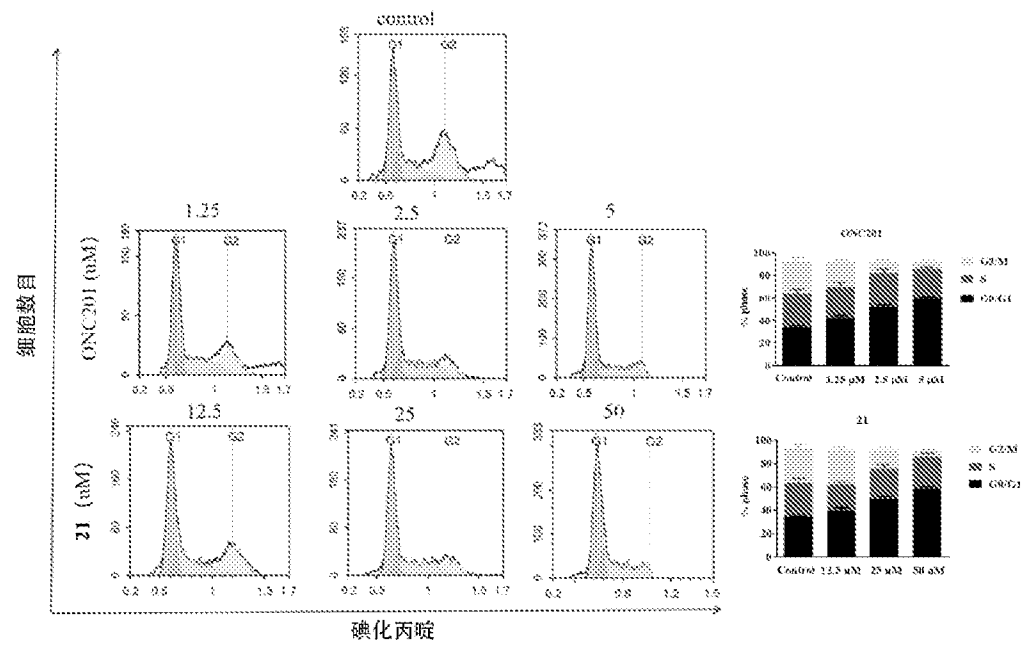


图 9

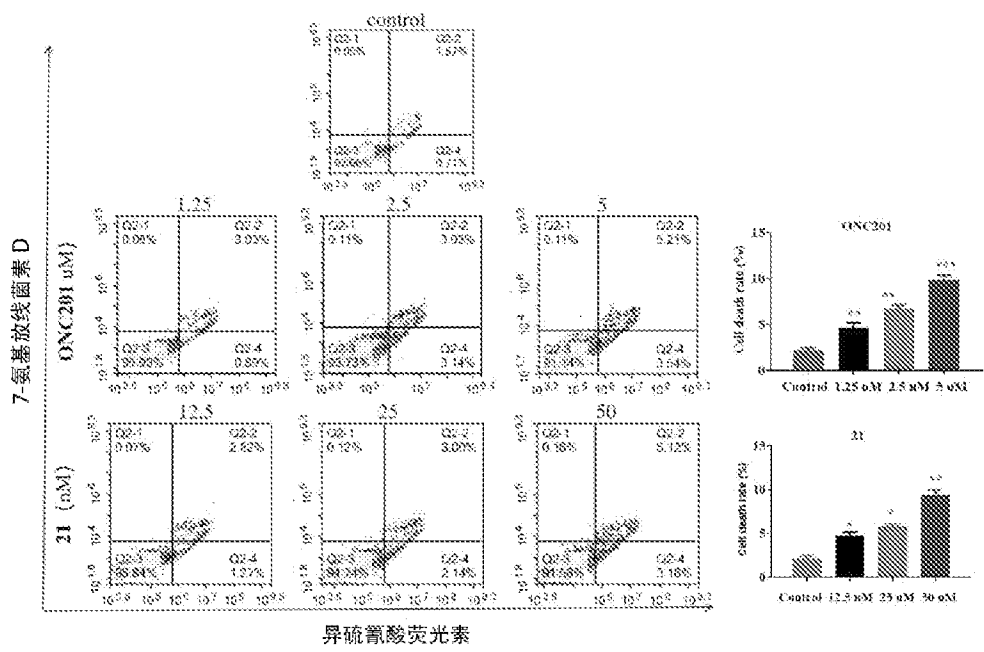


图 10

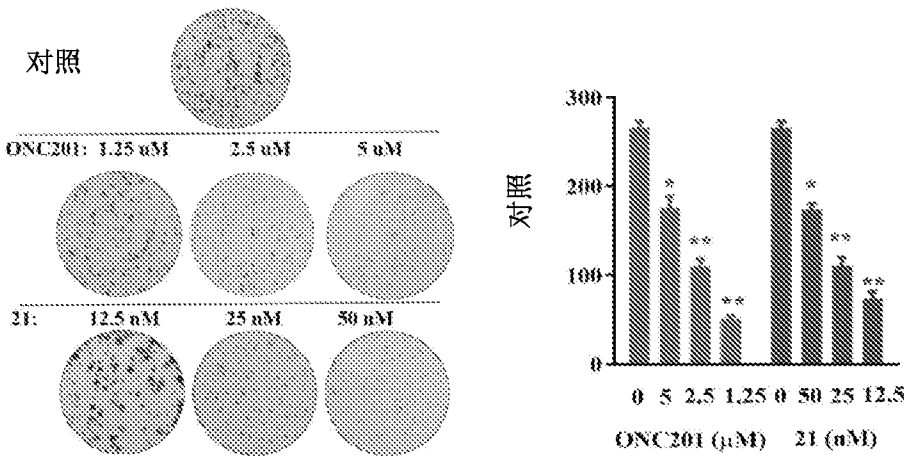


图 11

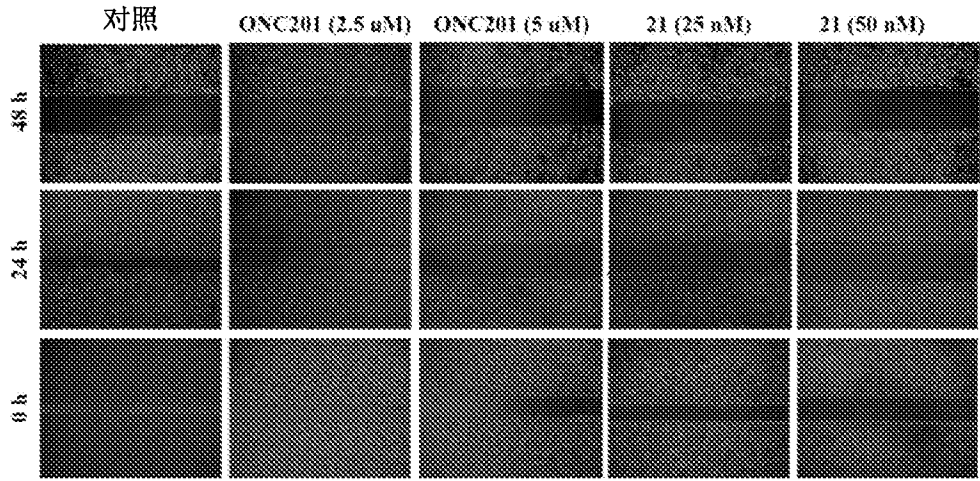


图 12

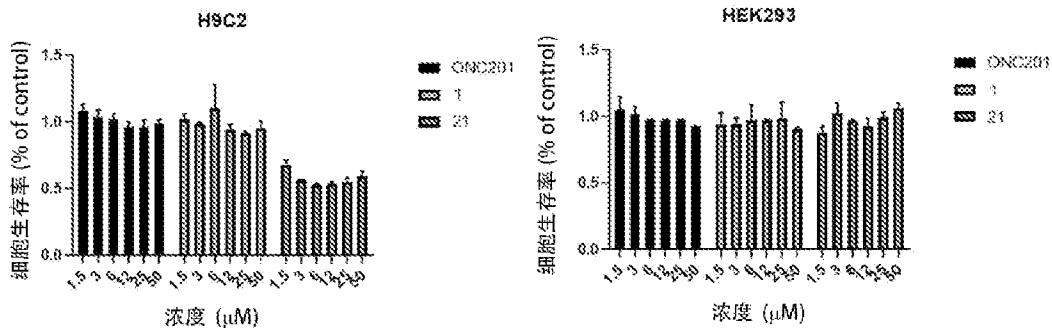


图 13

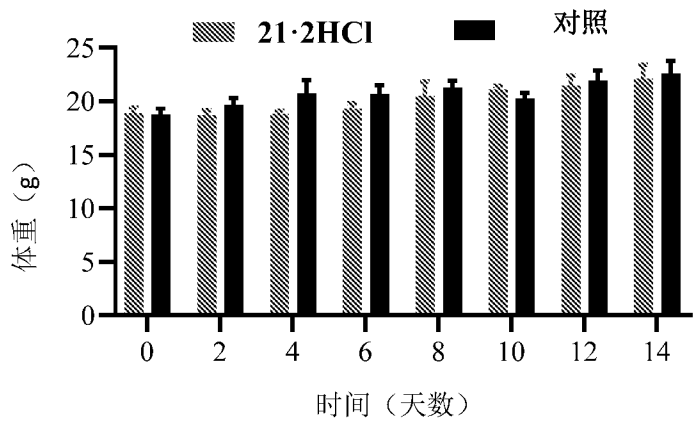


图 14

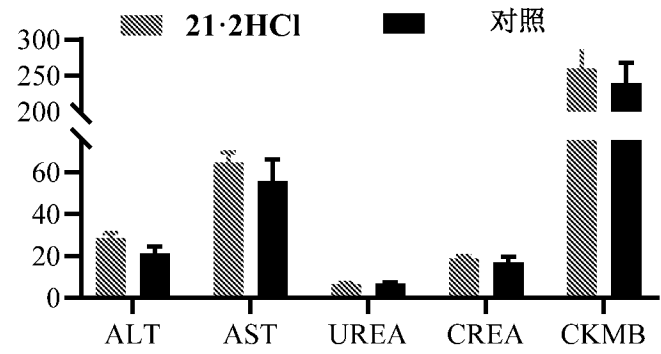


图 15

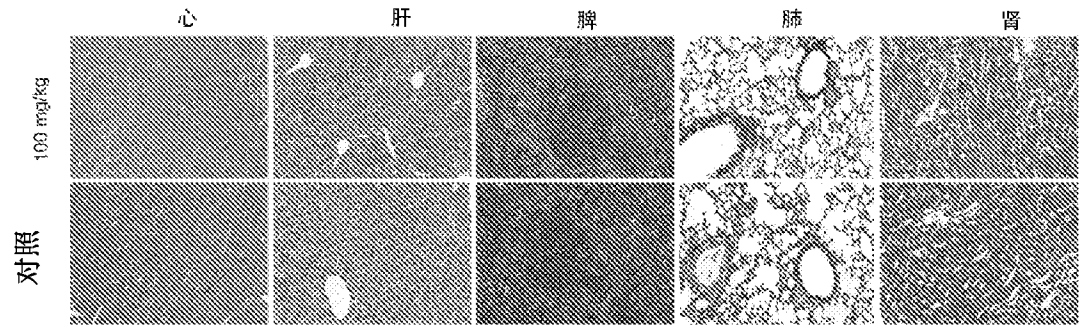


图 16

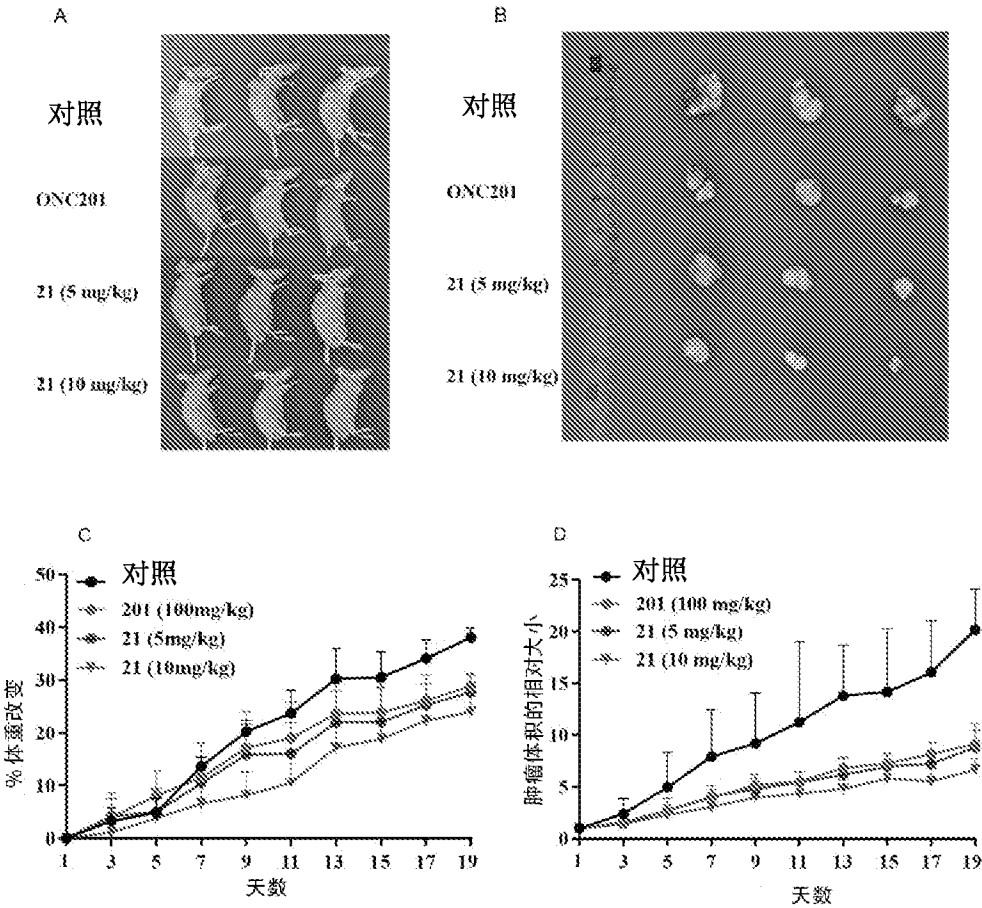


图 17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/085402

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 471/14(2006.01)i; A61K 31/519(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D,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)

CNXTX, WPABS, WPABSC, ENTXT, ENTXTC, DWPI, VEN, CJFD, REGISTRY, CAPLUS, MARPAT: 依据通式和实施例的结构进行了检索, search according to general formulas and structures of embodiments, 四川大学, 罗有福, 杨涛, human ClpP proteolytic complex, HsClpP, Clp, ADEP1, Homo sapiens caseinolytic protease P, Acyldepsipeptides, ADEPs, TIC10, ONC201, CAS rn: 1616632-77-9, Huang, Jiasheng, Zhang, Jiangnan, Luo, Baozhu, Qiao, Wenliang, Qiu, Zhiqiang, Song, Rao, Dai, Zhengyi, Sui, Jing, Xu, Xin, Ruan, Shihua, Li, Chengwei, Luo, Youfu, Yang, Tao

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2018031987 A1 (NANJING GATOR MEDITECH CO., LTD.) 15 February 2018 (2018-02-15) entire document	1-13
A	CN 109906227 A (SHANGHAI YINGPAI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 18 June 2019 (2019-06-18) entire document	1-13
A	WO 2018090939 A1 (IMPACT THERAPEUTICS INC.) 24 May 2018 (2018-05-24) entire document	1-13
A	WO 2016123571 A1 (ONCOCEUTICS INC.) 04 August 2016 (2016-08-04) paragraph 106, and description, pages 33-34, tables	1-13
A	WO 2019227240 A1 (HOURY, W. A.) 05 December 2019 (2019-12-05) entire document	1-13



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 “E” earlier application or patent but published on or after the international filing date
 “L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 “O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 “P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 “X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 “Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 “&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 June 2022

Date of mailing of the international search report

11 July 2022

Name and mailing address of the ISA/CN

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

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/085402

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2020172485 A1 (THE UNIVERSITY OF TEXAS SYSTEM) 27 August 2020 (2020-08-27) entire document	1-13
L	HUANG, Jiasheng et al. "Discovery of a Novel Series of Imipridone Compounds as Homo sapiens Caseinolytic Protease P Agonists with Potent Antitumor Activities In Vitro and In Vivo" <i>J. Med. Chem.</i> , Vol. 65, 24 May 2022 (2022-05-24), 7629–7655	1-13
A	LUO, Baozhu et al. "Human ClpP protease, a promising therapy target for diseases of mitochondrial dysfunction" <i>Drug Discovery Today</i> , Vol. 26, No. 4, 30 April 2021 (2021-04-30), 968-981	1-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/085402

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)		Publication date (day/month/year)	
WO	2018031987	A1	15 February 2018	CN	109789144	A	21 May 2019
				CA	3033667	A1	15 February 2018
				AU	2017310526	A1	14 March 2019
				US	2019177323	A1	13 June 2019
				JP	2019527738	A	03 October 2019
				EP	3496724	A1	19 June 2019
CN	109906227	A	18 June 2019	CA	3043945	A1	24 May 2018
				KR	20190099209	A	26 August 2019
				US	2019308984	A1	10 October 2019
				EP	3543242	A1	25 September 2019
				JP	2020502065	A	23 January 2020
				WO	2018090939	A1	24 May 2018
				AU	2017359844	A1	27 June 2019
				US	2020385394	A1	10 December 2020
WO	2018090939	A1	24 May 2018	CA	3043945	A1	24 May 2018
				KR	20190099209	A	26 August 2019
				US	2019308984	A1	10 October 2019
				EP	3543242	A1	25 September 2019
				JP	2020502065	A	23 January 2020
				AU	2017359844	A1	27 June 2019
				US	2020385394	A1	10 December 2020
				CN	109906227	A	18 June 2019
WO	2016123571	A1	04 August 2016	IL	274135	D0	30 June 2020
				EA	201791727	A1	31 January 2018
				IL	253689	D0	28 September 2017
				DK	3250208	T3	04 January 2021
				PL	3250208	T3	06 April 2021
				US	2022017519	A1	20 January 2022
				BR	112017016487	A2	10 April 2018
				AU	2016211243	A1	10 August 2017
				SG	11201706062 T	A	30 August 2017
				EP	3250208	A1	06 December 2017
				ES	2839401	T3	05 July 2021
				MD	3250208	T2	28 February 2021
				SI	3250208	T1	29 January 2021
				CN	113149985	A	23 July 2021
				SG	10201803508 W	A	30 May 2018
				MA	41434	A	06 December 2017
				HU	E052821	T2	28 May 2021
				US	2017096431	A1	06 April 2017
				PT	3250208	T	06 January 2021
				CN	107427516	A	01 December 2017
				EP	3805222	A2	14 April 2021
				LT	3250208	T	25 January 2021
				CA	2975476	A1	04 August 2016
				AU	2020286168	A1	07 January 2021
				KR	20170109583	A	29 September 2017
				RS	61243	B1	29 January 2021
				JP	2021050209	A	01 April 2021
				MX	2017009841	A	09 February 2018

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/085402

Patent document cited in search report				Publication date (day/month/year)			Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)		
							US	2018072729	A1	15 March 2018		
							IL	288525	D0	01 January 2022		
							HR	P20201949	T1	22 January 2021		
							US	2019194201	A1	27 June 2019		
							JP	2018503663	A	08 February 2018		
WO	2019227240	A1	05 December 2019				US	2021171576	A1	10 June 2021		
							CA	3102215	A1	05 December 2019		
WO	2020172485	A1	27 August 2020				JP	2022520997	A	04 April 2022		
							US	2022143024	A1	12 May 2022		

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2022/085402

A. 主题的分类

C07D 471/14(2006.01)i; A61K 31/519(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07D, A61K, A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

CNXT, WPABS, WPABSC, ENXT, ENTXT, DWPI, VEN, CJFD, REGISTRY, CAPLUS, MARPAT: 依据通式和实施例的结构进行了检索, 四川大学, 罗有福, 杨涛, human ClpP proteolytic complex, HsClpP, Clp, ADEP1, Homo sapiens caseinolytic protease P, Acyldepsipeptides, ADEPs, TIC10, ONC201, CAS rn:1616632-77-9, Huang, Jiasheng, Zhang, Jiangnan, Luo, Baozhu, Qiao, Wenliang, Qiu, Zhiqiang, Song, Rao, Dai, Zhengyi, Sui, Jing, Xu, Xin, Ruan, Shihua, Li, Chengwei, Luo, Youfu, Yang, Tao

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	W0 2018031987 A1 (NANJING GATOR MEDITECH COMPANY LTD) 2018年2月15日 (2018 - 02 - 15) 全文	1-13
A	CN 109906227 A (上海瑛派药业有限公司) 2019年6月18日 (2019 - 06 - 18) 全文	1-13
A	W0 2018090939 A1 (IMPACT THERAPEUTICS INC) 2018年5月24日 (2018 - 05 - 24) 全文	1-13
A	W0 2016123571 A1 (ONCOCEUTICS INC) 2016年8月4日 (2016 - 08 - 04) 第106段, 说明书第33-34页表格	1-13
A	W0 2019227240 A1 (HOURY WALID A) 2019年12月5日 (2019 - 12 - 05) 全文	1-13
A	W0 2020172485 A1 (UNIV TEXAS) 2020年8月27日 (2020 - 08 - 27) 全文	1-13

☒ 其余文件在C栏的续页中列出。☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2022年6月27日

国际检索报告邮寄日期

2022年7月11日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中国国家知识产权局(ISA/CN)

中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

传真号 (86-10)62019451

受权官员

赵贞贞

电话号码 62086358

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
L	HUANG, Jiasheng等. "Discovery of a Novel Series of Imipridone Compounds as Homo sapiens Caseinolytic Protease P Agonists with Potent Antitumor Activities In Vitro and In Vivo" J. Med. Chem., 第65卷, 2022年5月24日 (2022 - 05 - 24), 7629-7655	1-13
A	LUO, Baozhu等. "Human ClpP protease, a promising therapy target for diseases of mitochondrial dysfunction" Drug Discovery Today, 第26卷, 第4期, 2021年4月30日 (2021 - 04 - 30), 968-981	1-13

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/085402

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	2018031987	A1	2018年2月15日	CN	109789144	A	2019年5月21日
				CA	3033667	A1	2018年2月15日
				AU	2017310526	A1	2019年3月14日
				US	2019177323	A1	2019年6月13日
				JP	2019527738	A	2019年10月3日
				EP	3496724	A1	2019年6月19日
CN	109906227	A	2019年6月18日	CA	3043945	A1	2018年5月24日
				KR	20190099209	A	2019年8月26日
				US	2019308984	A1	2019年10月10日
				EP	3543242	A1	2019年9月25日
				JP	2020502065	A	2020年1月23日
				WO	2018090939	A1	2018年5月24日
				AU	2017359844	A1	2019年6月27日
				US	2020385394	A1	2020年12月10日
WO	2018090939	A1	2018年5月24日	CA	3043945	A1	2018年5月24日
				KR	20190099209	A	2019年8月26日
				US	2019308984	A1	2019年10月10日
				EP	3543242	A1	2019年9月25日
				JP	2020502065	A	2020年1月23日
				AU	2017359844	A1	2019年6月27日
				US	2020385394	A1	2020年12月10日
				CN	109906227	A	2019年6月18日
WO	2016123571	A1	2016年8月4日	IL	274135	D0	2020年6月30日
				EA	201791727	A1	2018年1月31日
				IL	253689	D0	2017年9月28日
				DK	3250208	T3	2021年1月4日
				PL	3250208	T3	2021年4月6日
				US	2022017519	A1	2022年1月20日
				BR	112017016487	A2	2018年4月10日
				AU	2016211243	A1	2017年8月10日
				SG	11201706062T	A	2017年8月30日
				EP	3250208	A1	2017年12月6日
				ES	2839401	T3	2021年7月5日
				MD	3250208	T2	2021年2月28日
				SI	3250208	T1	2021年1月29日
				CN	113149985	A	2021年7月23日
				SG	10201803508W	A	2018年5月30日
				MA	41434	A	2017年12月6日
				HU	E052821	T2	2021年5月28日
				US	2017096431	A1	2017年4月6日
				PT	3250208	T	2021年1月6日
				CN	107427516	A	2017年12月1日
				EP	3805222	A2	2021年4月14日
				LT	3250208	T	2021年1月25日
				CA	2975476	A1	2016年8月4日
				AU	2020286168	A1	2021年1月7日
				KR	20170109583	A	2017年9月29日
				RS	61243	B1	2021年1月29日
				JP	2021050209	A	2021年4月1日
				MX	2017009841	A	2018年2月9日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/085402

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)	
						US	2018072729	A1	2018年3月15日
						IL	288525	D0	2022年1月1日
						HR	P20201949	T1	2021年1月22日
						US	2019194201	A1	2019年6月27日
						JP	2018503663	A	2018年2月8日
WO	2019227240	A1		2019年12月5日		US	2021171576	A1	2021年6月10日
						CA	3102215	A1	2019年12月5日
WO	2020172485	A1		2020年8月27日		JP	2022520997	A	2022年4月4日
						US	2022143024	A1	2022年5月12日